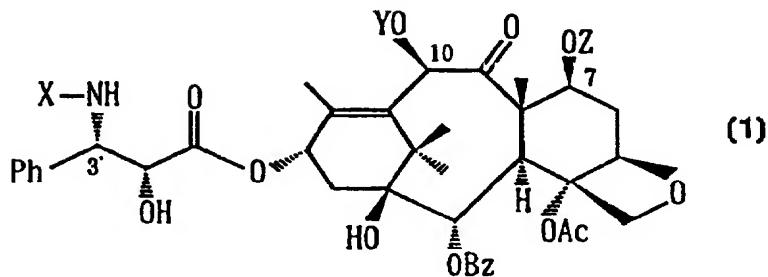


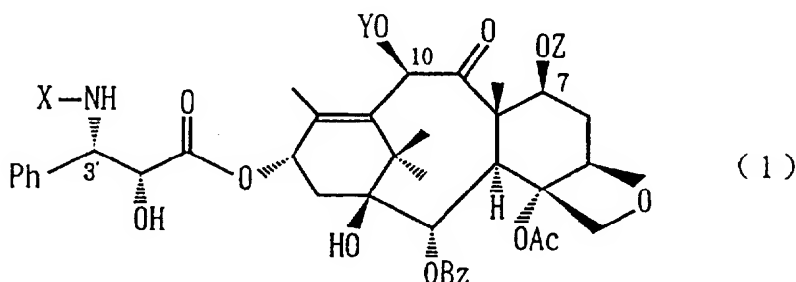


(51) 国際特許分類6 C07D 305/14, 413/12, A61K 31/335	A1	(11) 国際公開番号 WO98/02426 (43) 国際公開日 1998年1月22日(22.01.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/02431 (22) 国際出願日 1997年7月14日(14.07.97) (30) 優先権データ 特願平8/184741 1996年7月15日(15.07.96) JP 特願平8/184742 1996年7月15日(15.07.96) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 ヤクルト本社 (KABUSHIKI KAISHA YAKULT HONSHA)[JP/JP] 〒105 東京都港区東新橋1丁目1番19号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 清水英明(SHIMIZU, Hideaki)[JP/JP] 安倍淳博(ABE, Atsuhiko)[JP/JP] 八重樫隆(YAEGASHI, Takashi)[JP/JP] 沢田誠吾(SAWADA, Seigo)[JP/JP] 永田 洋(NAGATA, Hiroshi)[JP/JP] 〒105 東京都港区東新橋1丁目1番19号 株式会社 ヤクルト本社内 Tokyo, (JP)		(74) 代理人 弁理士 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, BR, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: TAXANE DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME (54) 発明の名称 タキサン誘導体及びこれを含む医薬 (57) Abstract Taxane derivatives of general formula (1) and drugs containing the same wherein at least either of X and Y is -CO-A-B (wherein A is a single bond, alkylencarbonyl or the like, and B is optionally substituted piperidono or the like); and the other thereof is t-butoxycarbonyl or the like; and Z is H or triethylsilyl. These compounds exhibit a high solubility in water and are excellent in antitumor activity.		



(57) 要約

本発明は、次の一般式(1)



〔式中、X及びYは少なくとも一方が-CO-A-Bであり、Aは単結合、アルキレンカルボニル基等を示し、Bは置換基を有していてもよいピペリジノ基等を示し、他方はt-ブトキシカルボニル基等を示し、ZはH又はトリエチルシリル基を示す〕

で表わされるタキサン誘導体及びこれを含有する医薬に関する。

この化合物は、水に対する溶解度が高く、また抗腫瘍活性にも優れる。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャード
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ			TM	トルクメニスタン
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CA	カナダ	IS	アイスランド	MW	マラウイ	US	米国
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	JP	日本	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CH	スイス	KE	ケニア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CI	コート・ジボアール	KR	韓国	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド		
CN	中国	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド		
CU	キューバ	LC	セントルシア	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ共和国	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦		
DK	デンマーク			SD	スーダン		
EE	エストニア			SE	スウェーデン		

明 細 書

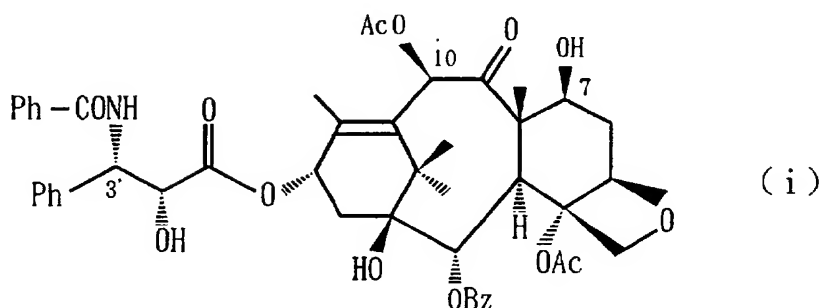
タキサン誘導体及びこれを含む医薬

技術分野

本発明は、水溶解性に優れたタキサン誘導体又はその塩及びこれを含む医薬に関する。

背景技術

次の式 (i)



で表わされるタキソール（登録商標）(i) は、西洋イチイ (*Taxus brevifolia*) の樹皮から抽出されるジテルペノイドであり、Wall等により、1971年に初めて単離、構造決定された (J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 2325)。このものは、卵巣癌や乳癌に対して高い有効性を示すことが報告されている (Ann. int. Med. 111, 273, 1989)。

しかしながら、タキソールは水に難溶な化合物であるため、注射薬として処方するためには特殊な溶剤を用いる必要があり、注射剤の製造が困難であるのと同時に、溶剤による副作用が問題となっていた。

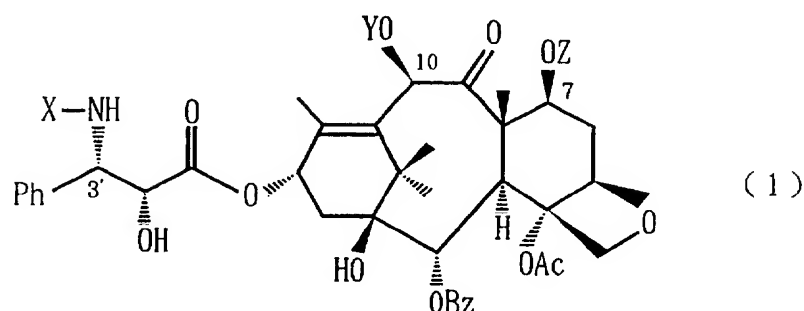
このために、近年タキソールの水溶性誘導体の開発が盛んに行われている (Nicolaou, et al., Nature, 364, 464, 1993) が、いまだ満足すべき特性を有する誘導体は見出されていないのが実状である。

従って、本発明の目的は、水溶性が改善され、かつ高い抗腫瘍活性を有する新規なタキサン誘導体を提供することにある。

発明の開示

斯かる実状に鑑み本発明者らは鋭意研究を行ったところ、下記一般式（１）で表わされるタキサン（タキソール骨格の一般名）の 3' 位及び／又は 10 位に特定の置換基を導入した化合物が優れた抗腫瘍活性を有し、かつ水に対する溶解度が、タキソールに比べ極めて高く医薬として有用であることを見出し本発明を完成した。

すなわち、本発明は、次の一般式（１）



〔式中、X及びYは少なくとも一方が基 $-CO-A-B$ （ここでAは単結合、基 $-R-CO-$ 、基 $-R-OCO-$ または基 $-R-NHCO-$ （ここでRは低級アルキレン基又はフェニレン基を示す）を示し、Bは基 $-N\text{---}\text{---}NR^1$ （ここで、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基又はアラルキルオキシカルボニル基を示す）、基 $-N\text{---}\text{---}R^2$ （ここで R^2 は、アミノ基、モノ若しくはジ-アルキルアミノ基、ピペリジノ基、ピロリジノ基又はモルホリノ基を

示す）又は基 $-N\text{---}\text{---}R^4-N\begin{matrix} R^3 \\ | \\ R^5 \\ \diagup \\ R^6 \end{matrix}$ （ここで、 R^3 、 R^5 及び R^6 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R^4 は低級アルキレン基を示す）を示す）であり、

他方が水素原子、低級アルカノイル基、ベンゾイル基、アルコキシカルボニル基又はトリハロゲノアルコキシカルボニル基であり；Zは水素原子、トリアルキルシリル基又はトリハロゲノアルコキシカルボニル基を示し；Acはアセチル基を、Bzはベンゾイル基を、Phはフェニル基を示す）で表わされるタキサン誘導体又はその塩を提供するものである。

また、本発明は、上記一般式（1）で表わされるタキサン誘導体又はその塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

更に、本発明は上記一般式（1）で表わされるタキサン誘導体又はその塩及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

また、本発明は上記一般式（1）で表わされるタキサン誘導体又はその塩の医薬としての使用を提供するものである。

更に、本発明は上記一般式（1）で表わされるタキサン誘導体又はその塩を投与することを特徴とする腫瘍の治療方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明のタキサン誘導体は、一般式（1）で表わされるように、3'位アミノ基及び10位オキシ基のいずれか1方又は両方が、基-CO-A-Bであることが特徴である。当該-CO-A-Bにおいて、AのうちRで示される低級アルキレン基としては、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン基等が挙げられるが、メチレン基、エチレン又はトリメチレン基等が特に好ましい。Aで示される基としては、単結合又は-C₂H₄-CO-、-C₂H₄-NHCO-、CH₂-OCO-、C₂H₄-OCO-が特に好ましい。

また、Bで示される基のうちピペラジノ基の置換基R¹のアルキル基としては、炭素数1～10のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、n-ヘプチル基、n-ノニル基及び

n-デシル基等が挙げられるが、このうち炭素数1~6のもの、特に炭素数1~3のものが好ましい。また当該アルキル基の置換基としてはモノアルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基等が挙げられる。より好ましいモノアルキルアミノカルボニル基としてはC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基が挙げられ、より好ましいジアルキルアミノカルボニル基としてはジ-C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基等が挙げられる。アラルキルオキシカルボニル基としてはフェニル-C₁₋₆アルキルオキシカルボニル基が好ましく、特にベンジルオキシカルボニル基が好ましい。ピペリジノ基の置換基R²のアルキルアミノ基のアルキル部分としては、上記R¹のアルキル基と同様なものを挙げるができるが、特にメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基が好ましい。基-N(R³)R⁴-N(R⁵)R⁶の置換基R³、R⁵及びR⁶の低級アルキル基としては、炭素数1~6のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基が挙げられるが、就中メチル基が好ましい。またR⁴で示される低級アルキレン基としては、炭素数1~6の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基、例えばメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基等が挙げられるが、特にエチレン基が好ましい。Bで示される基としては、ピペリジノピペリジノ基、ピロリジノピペリジノ基、モルホリノピペリジノ基、ジアルキルアミノピペリジノ基、N-アルキルピペラジノ基が特に好ましい。

これらの基-CO-A-Bは、X又はYのいずれか一方に結合しているのが特に好ましい。

X及びYの一方のみが基-CO-A-Bの場合、他方は水素原子、低級アルカノイル基、ベンゾイル基、アルコキシカルボニル基又はトリハロゲノアルコキシカルボニル基である。ここで、低級アルカノイル基としては炭素数2~6のアルカノイル基が挙げられるが、アセチル基、プロピオニル基等が好ましい。またアルコキシカルボニル基としてはC₁₋₆アルコキシカルボニル基が挙げられるが、メトキ

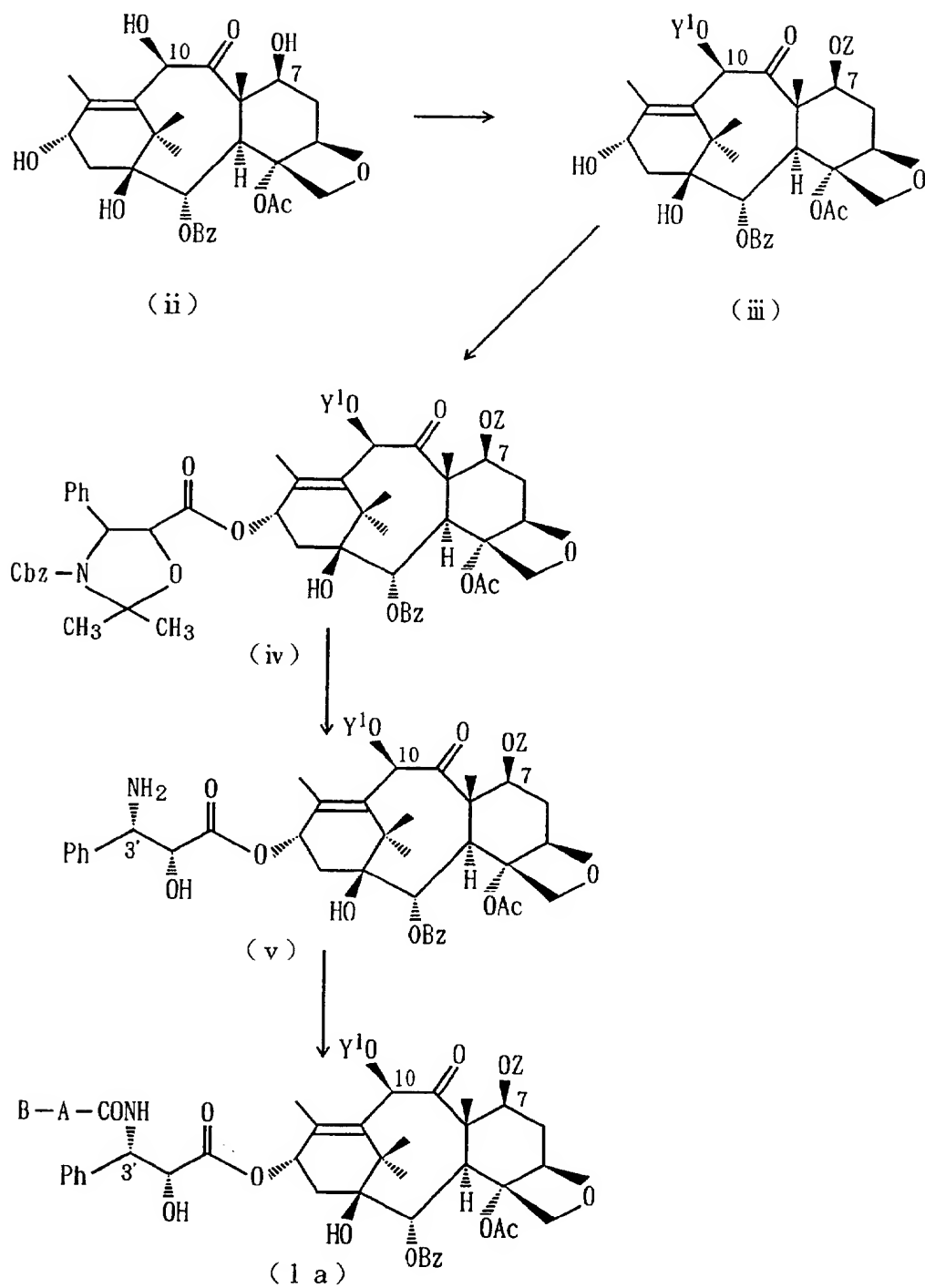
シカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が好ましい。更にトリハロゲノアルコキシカルボニル基としては、トリハロゲノ-C₁₋₆アルコキシカルボニル基が挙げられるが、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等が好ましい。これらのX及びYにおける-CO-A-B以外の基としては、水素原子、アセチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンゾイル基又はtert-ブトキシカルボニル基が特に好ましい。

またZで示される基は、水素原子、トリアルキルシリル基又はトリハロゲノアルキルカルボニル基であるが、就中水素原子、トリC₁₋₆アルキルシリル基又はトリハロゲノC₁₋₆アルコキシカルボニル基が好ましく、特に水素原子、トリエチルシリル基又は2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基が好ましい。

本発明のタキサン誘導体(1)の塩としては、薬学的に許容しうる塩、例えば酸塩、沃酸塩、酒石酸塩、酢酸塩、メタンスルホン酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩及びアルギニン、リシン、アラニンなどのアミノ酸塩等のアニオン塩等が挙げられる。また、本発明のタキサン誘導体又はその塩は水和物として存在することもあり、当該水和物もまた本発明に包含される。

本発明のタキサン誘導体(1)又はその塩は、例えば次の反応(1)又は反応(2)に従って、製造することができる。

<反応 (1) >



〔式中、A、B、Z、Ac、Bz及びPhは前記と同じものを示し、Y¹は水素原子、低級アルカノイル基、ベンゾイル基、アルコキシカルボニル基又はトリハロゲノアルコキシカルボニル基を示し、Cbzは、ベンジルオキシカルボニル基を示す〕

すなわち、公知化合物である10-デアセチルバッカチンIII(ii)を原料とし、これの7位及び10位の水酸基を適当な保護基で保護し(iii)、次いで13位の水酸基をオキサゾリジノ化し(iv)、これを開環した後(v)、水溶性を付与するB-A-CO-基を導入すれば、本発明のタキサン誘導体(1a)が得られる。

10-デアセチルバッカチンIIIの7位及び10位の水酸基の保護は10-デアセチルバッカチンIIIにアルカノイルハライド、トリアルキルシリルハライド、トリクロロエトキシカルボニルハライド等を反応させることにより行うことができる。保護基は、通常知られた水酸基の保護基の中から適宜選択すればよいが、トリエチルシリル(TES)、アセチル基(Ac)、トリクロロエトキシカルボニル基等が好ましい。

次いで、13位の水酸基をオキサゾリジノ化し、化合物(iv)とする。オキサゾリジノ化は、例えば、オキサゾリジンカルボン酸の誘導体、例えば、N-ベンジルオキシカルボニル(Cbz)-2, 2-ジメチル-4-フェニル-オキサゾリジンカルボン酸、DCC、ジメチルアミノピリジン(DMAP)等を化合物(iii)に反応させて行う。

次に、オキサゾリジン環の開環は、オキサゾリジノ化した化合物(iv)をエタノールなどの溶媒中酸等で処理し、脱保護(TES)し、ついで、パラジウム炭素の存在下、接触還元を行うことで、目的を達成することができる。

こうして得られた化合物(v)の3'-アミノ基を適当な方法でアシル化し、本発明の水溶性を付与する機能を有する側鎖(B-A-CO-)を導入すれば、本発明のタキサン誘導体(1a)を製造することができる。

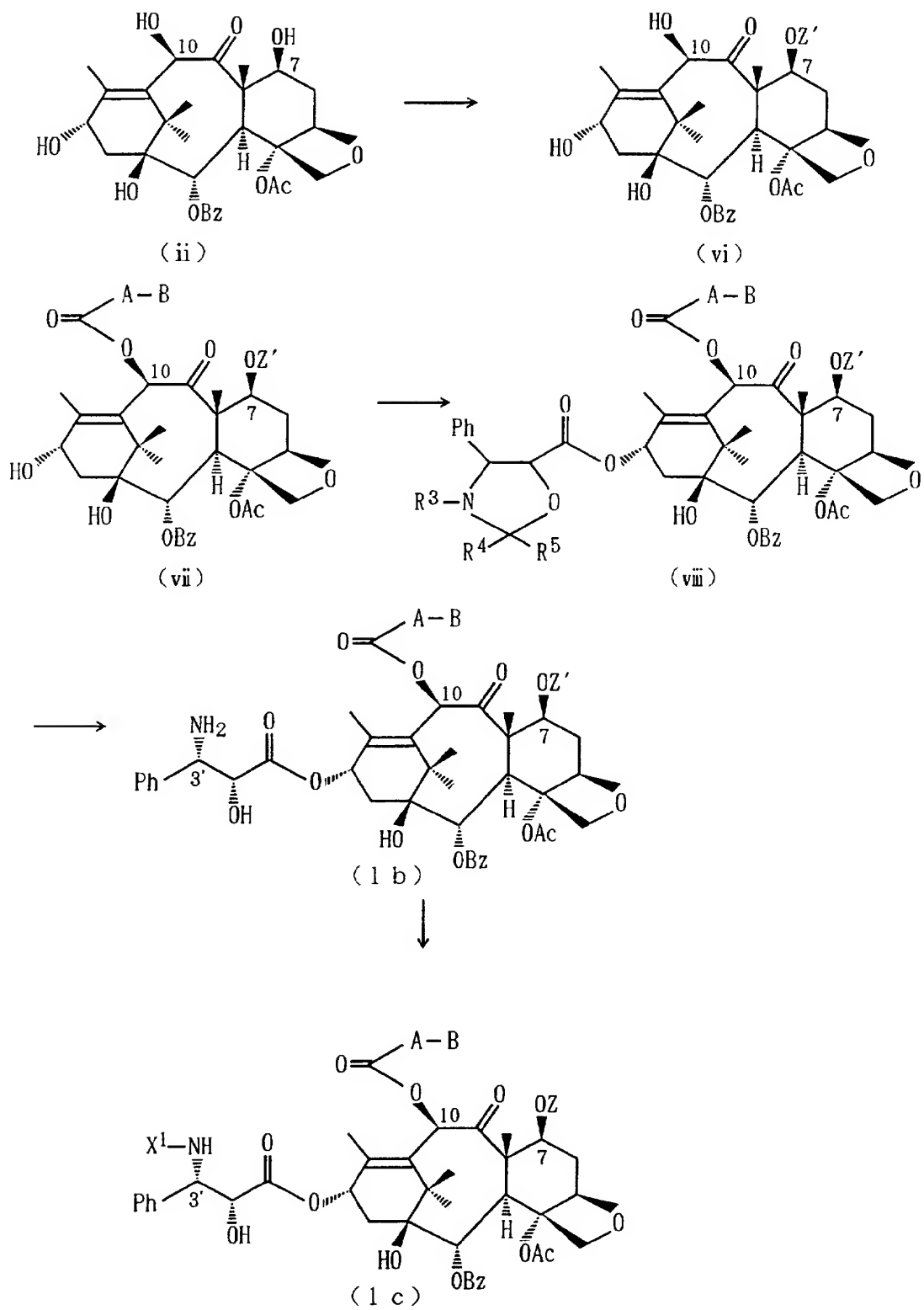
ここで、アシル化の方法としては、適当な塩基の存在下に、酸誘導体を使用す

る方法、縮合剤を使用する方法などが挙げられる。

ここで、使用できるアシル化試薬としては、酸クロライド、酸無水物、酸エステル、又はこれらと同等の誘導体が挙げられる。

基 (B-A-CO-) を導入する具体的な方法としては、例えば、4-ジメチルアミノピペリジノカルボニル化する場合は、THFなどの溶媒を用い、適当な塩基（例えばn-ブチルリチウム）の存在下4-ジメチルアミノピペリジノカルボニルクロリドで処理する方法が挙げられる。

<反応 (2) >



〔式中、A、B、Ac、Bz及びPhは前記と同じものを示し、X¹は基-CO-A-B、低級アルカノイル基、ベンゾイル基、アルコキシカルボニル基又はトリハロゲノアルコキシカルボニル基を示し、R⁷は水素原子、アルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基を示し、R⁸及びR⁹は水素原子、アルキル基、ハロゲノアルキル基又はアルコキシフェニル基を示すが、R⁸及びR⁹の双方が水素原子の場合はなく、またR⁸及びR⁹のいずれか一方が、ハロゲノアルキル基又はアルコキシフェニル基である場合、他方は水素原子であり、Z'はトリアルキルシリル基(TE S)又はアルコキシカルボニル基を示す〕

すなわち、公知化合物である10-デアセチルバッカチンIII(ii)を原料とし、これの7位の水酸基をトリアルキルシリル基等で保護し(vi)、次いで、10位の水酸基に水溶性を付与するB-A-CO-基を導入する目的でアシル化し、水溶性を付与するB-A-CO-基を導入し(vii)、13位の水酸基をオキサゾリジノ化し(viii)、これを開環して化合物(1b)を得、次いでアミノ基に基B-A-CO-基、又は他のアシル基を導入することにより目的のタキサン誘導体(1c)が得られる。

10-デアセチルバッカチンIIIの7位の水酸基の保護は、公知の方法により行う。すなわち、ピリジン中トリアルキルシリルクロライド、アルコキシカルボニルクロライドで処理することにより行うことができる。保護基は、トリアルキルシリル基が好ましく、トリC₁₋₆アルキルシリル基がより好ましく、トリエチルシリル基が特に好ましい。

次に、化合物(vi)の10位の水酸基をアシル化し、水溶性を付与する機能を有する側鎖(B-A-CO-)を導入する。

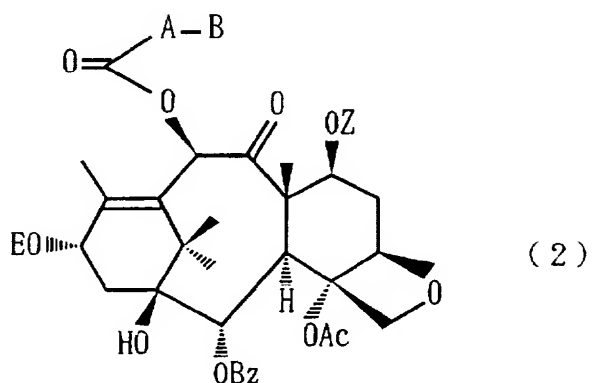
ここで、アシル化の方法としては、前記反応(1)の場合と同様にして行われる。

次いで、13位の水酸基をオキサゾリジノ化し、化合物(vii)とする。オキサゾリジノ化は、前記反応(1)と同様にして行われる。

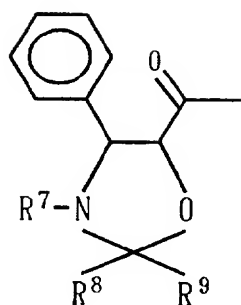
得られた化合物 (vii) を、所望によりエタノール等の溶媒中、酸で処理し脱保護し (脱 T E S 等) し、次いで、パラジウム炭素の存在下、接触還元を行うことで、オキサゾリジノ環の開環を行うことができ、化合物 (1 b) を得ることができる。

化合物 (1 b) は、そのアミノ基を B-A-COO-化、アルコキシカルボニル化又はベンゾイル保護することにより、本発明化合物 (1 c) とすることができる。ここで、アルコキシカルボニルとしては、C₁₋₆アルコキシカルボニル、特に t-ブトキシカルボニルが好ましい。t-ブトキシカルボニル化は、例えば、t-ブトキシカルボニル-4, 6-ジメチル-2-メルカプトピリミジン及びトリエチルアミン等で処理することにより行うことができ、ベンゾイル保護は、無水安息香酸等を反応させることにより行うことができる。

本発明化合物 (1) の製造工程で用いる次の一般式 (2)



〔式中、A、B、Z、Ac 及び Bz は前記と同じものを示し、E は水素原子又は基〕



(ここで、 R^7 は水素原子、アルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基を示し、 R^8 及び R^9 は水素原子、アルキル基、ハロゲノアルキル基又はアルコキシフェニル基を示すが、 R^8 及び R^9 の双方が水素原子の場合はなく、また、 R^8 及び R^9 のいずれか一方が、ハロゲノアルキル基又はアルコキシフェニル基である場合、他方は水素原子である)を示す]

で表わされる化合物は、新規化合物であり、化合物(1)の合成中間体として有用な化合物である。

ここで R^8 及び R^9 で示されるアルキル基としては炭素数1～10、特に炭素数1～6のアルキル基、更にメチル基が好ましい。またハロゲノアルキル基としてはハロゲノ C_{1-6} アルキル基が好ましく、特にトリクロロメチル基が好ましい。アルコキシフェニル基としては、 C_{1-6} アルコキシフェニル基が好ましく4- C_{1-6} アルコキシフェニル基がより好ましく、特に4-メトキシフェニル基が好ましい。

本発明のタキサン誘導体(1)は、KB細胞に対する増殖阻害効果を指標とした試験において、優れた抗腫瘍活性を有していることが確認された。

また、本発明のタキサン誘導体及びその塩は、水に対する溶解性が非常に高い(タキソールの1000倍以上)ので、特殊な溶剤を用いることなく注射剤等の医薬として用いることができる。医薬製剤としては、静脈注射、筋肉注射等の注射剤が好ましいが、注射剤以外にも、吸入剤、シロップ剤、もしくは乳剤などの液剤、また、錠剤、カプセル剤、粒剤等の固形剤、又は、軟膏、坐薬等の外用剤

等に製剤可能である。

また、これらの製剤には必要に応じて助剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、吸収促進剤、又は界面活性剤等の通常薬学的に許容される担体が含まれていてもよい。これらの担体としては、注射用蒸留水、リンゲル液、グルコース、ショ糖シロップ、ゼラチン、食用油、カカオ脂、ステアリン酸マグネシウム、タルク等が挙げられる。

上記の各医薬製剤中に配合するタキサン誘導体（1）の量は、これを適用すべき患者の症状によりあるいはその剤型等により一定ではないが、一般に投与単位形態あたり注射剤では約0.5～100mg、経口剤では約5～1000mg、坐剤では約5～1000mgとするのが望ましい。また、上記投与形態を有する薬剤の1日あたりの投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概には決定できないが、通常成人1日あたり約0.1～50mg/kg、好ましくは約1～20mg/kgとすれば良く、これを1日1回又は2～4回程度に分けて投与するのが好ましい。

実施例

次に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれに何ら限定されるものではない。

実施例 1

10-0-(4-ジメチルアミノピペリジノカルボニル)-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII（化合物 1）

1) トリホスゲン（1.78g, 6mmol）をベンゼン（120 ml）に溶かし、4-ジメチルアミノピペリジン（1.96 g, 15.3 mmol）のベンゼン溶液、トリエチルアミン（1.82 g, 18 mmol）を加え室温で一晩攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法（クロロホルム-アセトン混液

[1:2]) により精製し、4-ジメチルアミノピペリジノカルボニルクロリド (465 mg, 16%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDC ℓ_3) δ : 1.49(2H, m), 1.86(2H, d, $J=10\text{Hz}$), 2.27(6H, s),
2.37(1H, m), 2.92(1H, t, $J=11\text{Hz}$), 3.10(1H, t, $J=13\text{Hz}$),
4.30(2H, d, $J=13\text{Hz}$).

2) 7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (135 mg, 0.20 mmol) を THF に溶かし、 -40°C のアセトン浴中で 15 分間攪拌し、 n -ブチルリチウムヘキサン溶液 (0.24 mmol) を加えさらに 30 分間攪拌した。この溶液に 4-ジメチルアミノピペリジノカルボニルクロリド (127 mg, 0.67 mmol) の THF 溶液を加え -40°C から室温まで温度を上げ一晩攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え攪拌し、次いでクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法 (クロロホルム-メタノール混液 [9:1]) により精製し、標記化合物 (146 mg, 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDC ℓ_3) δ : 0.59(6H, m), 0.91(9H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.03(3H, s),
1.14(3H, s), 1.60(3H, s), 2.20(3H, s), 2.27(3H, s),
1.41-2.30(8H, m), 2.38-3.05(9H, m), 3.87(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C3-H),
4.13(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C20-H), 4.29(1H, d, $J=9\text{Hz}$, C20-H),
4.38(2H, br), 4.67(1H, dd, $J=10, 7\text{Hz}$, C7-H), 4.83(1H, br, C13-H),
4.94(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C5-H), 5.61(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C2-H),
6.38(1H, s, C10-H), 7.46(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.59(1H, t, $J=7\text{Hz}$),
8.09(2H, d, $J=7\text{Hz}$).

実施例 2

13-0-(3-ベンジルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボニル)-10-0-(4-ジメチルアミノピペリジノカルボニル)-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 2)

実施例 1の化合物 (146 mg, 0.18 mmol) をトルエンに溶かし、3-ベンジルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボン酸 (160 mg, 0.45 mmol)、DCC (93 mg, 0.45 mmol) 及びDMAP (2 mg) を加え室温で20時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した後、残留物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法 (クロロホルム-メタノール混液 [19:1]) により精製し、標記化合物 (207 mg, 100 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDC ℓ_3) δ : 0.56(6H, m), 0.90(9H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.17(6H, s),
 1.65(3H, s), 1.74(3H, s), 1.80(3H, s), 1.89(3H, s), 2.07(3H, s),
 1.32-2.20(8H, m), 2.27-3.05(8H, m), 3.77(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C3-H),
 4.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C20-H), 4.23(1H, d, $J=9\text{Hz}$, C20-H),
 4.30(2H, br), 4.43(1H, dd, $J=10, 7\text{Hz}$, C7-H), 4.49(1H, d, $J=6\text{Hz}$),
 4.86(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C5-H), 4.81-5.18(2H, m), 5.21(1H, s),
 5.63(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C2-H), 6.21(1H, br, C13-H), 6.36(1H, s, C10-H),
 6.73(1H, br), 7.22-7.40(9H, m), 7.47(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
 7.59(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 8.02(2H, d, $J=7\text{Hz}$).

実施例 3

13-0-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-10-0-(4-ジメチルアミノピペリジノカルボニル)-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 3)

実施例 2の化合物 (106 mg, 0.092 mmol) をエタノール (5 ml) に溶かし、0.1 N塩酸 (10 ml) を加え室温で17時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、残留物にメタノール (10ml)、水 (1 ml) 及び10%パラジウム炭素 (50 mg) を加え水素雰囲気下、常温常圧で

2 時間撹拌した。反応混合物をセライトを敷き詰めたグラスフィルターで濾過し、濾液を濃縮した後、残留物を塩化メチレン (10 ml) に加え溶解し、これにS-tert-ブトキシカルボニル-4, 6-ジメチル-2-メルカプトピリミジン (24 mg, 0.10 mmol) 及びトリエチルアミン (10 mg, 0.10 mmol) を加え室温で3 日間、さらに40°Cで2 日間撹拌した。

反応混合物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法 (クロロホルム-メタノール混液[9:1]) により粗精製した。さらに逆相の高速液体カラムクロマトグラフ法 (溶出液: 10 mM リン酸二水素カリウム-アセトニトリル[1:1]) により精製し、標記化合物(43 mg, 49 %)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.05(3H, s), 1.20(3H, s), 1.27(9H, s),
 1.64(3H, s), 1.80(3H, s), 2.36(3H, s), 1.23-2.50(8H, m),
 2.74(6H, s), 2.89(1H, br), 3.12-3.43(2H, m), 3.38(1H, s),
 3.71(1H, d, J=7Hz, C3-H), 4.10(1H, d, J=8Hz, C20-H),
 4.24(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.22-4.43(3H, m), 4.56(1H, s, C2'-H),
 4.89(1H, d, J=10Hz, C5-H), 5.23(1H, br),
 5.28(1H, d, J=10Hz, C3'-H), 5.59(1H, d, J=7Hz, C2-H),
 6.18(1H, br, C13-H), 6.20(1H, s, C10-H), 7.31(5H, m),
 7.43(2H, t, J=8Hz), 7.55(1H, t, J=7Hz), 8.04(2H, d, J=7Hz).

SI-MS m/z: 962 [M+H]⁺

実施例 4

10-0-(4-ジプロピルアミノピペリジノカルボニル)-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 4)

7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (100 mg, 0.15 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下-40 °Cで、1.6 M n-

ブチルリチウムヘキサン溶液 (0.13 ml, 0.195 mmol) を加え1 時間攪拌した。さらに、4-ジプロピルアミノピペリジノカルボニルクロリド (28 mg, 0.17 mmol) をテトラヒドロフラン (1 ml) に溶解した溶液を加え、-20 °Cで攪拌し徐々に温度を上げ、室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物に塩化アンモニウム水溶液 (50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法 (クロロホルム-メタノール[96 : 4]) により精製し、溶出するTLC単一スポット画分を合わせて減圧下濃縮乾固し、無色結晶の標記化合物 (63 mg, 50 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.56-0.64(6H, m, Si-CH₂×3),
 0.87-0.95(15H, m, -Me×3 and propyl-Me×2),
 1.05(3H, s, C-16 or C17-Me), 1.18(3H, s, C16 or C-17-Me),
 1.44(3H, br-s), 1.60(3H, br-s), 1.68(3H, s, C19-Me),
 1.75-1.89(2H, m), 1.84-1.90(1H, m, C6-H), 2.25(3H, s, C18-Me),
 2.25-2.30(2H, m, C14-H), 2.28(3H, s, C4-OAc), 2.41(2H, s),
 2.52(3H, m), 2.61-2.87(3H, m), 3.90(1H, d, J=7Hz, C3-H),
 4.15(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.27(1H, br-s),
 4.30(1H, d, J=9Hz, C20-H), 4.47(1H, br-s),
 4.49(1H, dd, J=7, 11Hz, C7-H), 4.84(1H, m, C13-H),
 4.96(1H, d, J=8Hz, C5-H), 5.64(1H, d, J=7Hz, C2-H),
 6.39(1H, s, C10-H), 7.46-7.49(2H, m, ArH),
 7.58-7.62(1H, m, ArH), 8.11(2H, d, J=7Hz, ArH).
 SI-MS m/z : 869 [M+H]⁺

実施例 5

10-0-(4-ジプロピルアミノピペリジノカルボニル)-13-0-(4-フェニル-2-トリクロロメチル-5-オキサゾリジンカルボニル)-7-0-トリエチルシリル-10-デアセ

チルバッカチンIII (化合物 5)

実施例 4の化合物 (22 mg, 0.025 mmol) と4-フェニル-2-トリクロロメチル-5-オキサゾリジンカルボン酸 (31 mg, 0.1 mmol) をトルエン (5 ml) に溶解し、DCC (23mg, 0.11 mmol) とジメチルアミノピリジン (1 mg) を加え、アルゴン雰囲気下室温で2 時間撹拌した。反応混合物中の沈殿物をろ去し、ろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法 (クロロホルム-メタノール混液[95:5]) により精製し、溶出するTLC単一スポット画分を合わせて減圧下濃縮乾固し、無色結晶の標記化合物 (20 mg, 70 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.57-0.61(6H, m, Si-CH₂×3),
 0.85-0.92(15H, m, -Me×3 and propyl-Me×2),
 1.21(6H, s, C16-Me and C17-Me), 1.37-1.87(9H, m),
 1.65(3H, s, C19-Me), 1.78(3H, s, C18-Me), 2.11(3H, s, C4-OAc),
 2.11-2.14(2H, m, C14-H), 2.38-3.00(8H, m),
 3.27(1H, t, J=6Hz, -NH-), 3.77(1H, d, J=7Hz, C3-H),
 4.09(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.23(1H, d, J=8Hz, C20-H),
 4.26(1H, br-s), 4.42(1H, br-s), 4.45(1H, dd, J=7Hz, 10Hz, C7-H),
 4.67-4.69(1H, m), 4.74-4.78(1H, m), 4.87(1H, d, J=8Hz, C5-H),
 5.52(1H, d, J=6Hz), 5.65(1H, d, J=7Hz, C2-H),
 6.29(1H, t, J=8Hz, C13-H), 6.37(1H, s, C10-H),
 7.37-7.41(3H, m, ArH), 7.49-7.57(4H, m, ArH),
 7.63-7.67(1H, m, ArH), 8.03-8.05(2H, m, ArH).

実施例 6

13-O-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-10-O-(4-ジプロピルアミノピペリジノカルボニル)-10-デアセチルバツ

カチンIII (化合物 6)

実施例 5の化合物 (22 mg, 0.019 mmol) をメタノール (4 ml) に溶解し、メタンスルホン酸 (20 mg, 0.20 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下室温で一晩撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮乾固し、無色油状物質を得た。

次いで、この油状物をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル (5.3 mg, 0.024 mmol) と炭酸水素ナトリウム (2 mg) を加え、アルゴン雰囲気下室温で60時間撹拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法 (クロロホルム-メタノール混液[94:6]) により精製し、溶出するTLC 単一スポット画分を合わせて減圧下濃縮乾固し、無色油状物 (11 mg) を得た。さらに、この油状物を逆相の高速液体カラムクロマトグラフ法 (溶出液: 10 mM リン酸二水素カリウム-アセトニトリル混液[1:1]) により精製した。

溶出するHPLC単一ピーク画分を合わせて減圧下濃縮し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮乾固し、無色結晶の標記化合物 (3 mg, 16%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.97(6H, m), 1.14(3H, s), 1.27(3H, s),

1.33 (9H, s, t-Bu), 1.41-2.18(8H, m), 1.66(3H, s) 1.86(3H, s),

1.86-1.92(1H, m), 2.29(2H, m, C14-H), 2.38(3H, s, C4-OAc),

2.53(1H, m, C6-H), 2.55-3.60(7H, m), 3.79(1H, d, J=7Hz, C3-H),

4.17(1H, d, J=9Hz, C20-H), 4.21-4.31(2H, m),

4.30(1H, d, J=9Hz, C20-H), 4.44(1H, s, C7-H),

4.63(1H, s, C2'-H), 4.96(1H, d, J=9Hz, C5-H), 5.27(1H, m),

5.38(1H, d, J=10Hz, C3'-H), 5.66(1H, d, J=7Hz, C2-H),

6.25(1H, s, C13-H), 6.26(1H, s, C10-H), 7.31-7.42(5H, m, ArH),

7.48-7.52(2H, m, ArH), 7.60-7.63(1H, m, ArH),

8.10-8.12(2H, m, ArH).

SI-MS m/z : 1018 $[M+H]^+$

実施例 7

10-0-(4-ピペリジノピペリジノカルボニル)-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 7)

7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII(100 mg, 0.15 mmol) と 4-ピペリジノピペリジノカルボニルクロリド (45 mg, 0.19 mmol) を用い、実施例 4と同様に反応、後処理して、無色結晶の標記化合物 (90 mg, 70 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.56-0.62(6H, m, Si- $\text{CH}_2 \times 3$),

0.92(9H, t, $J=8\text{Hz}$, -Me $\times 3$), 1.03(3H, s, C16 or C17-Me),

1.17(3H, s, C16 or C17-Me), 1.44(3H, m), 1.60(3H, m),

1.68(3H, s, C19-Me), 1.80-1.89(4H, m), 2.19-2.34(2H, m, C14-H),

2.23(3H, s, C18-Me), 2.27(3H, s, C4-OAc), 2.52(6H, m),

2.79(3H, m), 3.89(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C3-H), 4.10-4.50(2H, br-s),

4.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C20-H), 4.29(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C20-H),

4.49(1H, dd, $J=7, 11\text{Hz}$, C7-H), 4.80(1H, m, C13-H),

4.96(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C5-H), 5.62(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C2-H),

6.38(1H, s, C10-H), 7.45-7.49(2H, m, ArH), 7.57-7.61(1H, m, ArH),

8.10(2H, d, $J=7\text{Hz}$, ArH).

SI-MS m/z : 853 $[M+H]^+$

実施例 8

10-0-(4-ピペリジノピペリジノカルボニル)-13-0-(4-フェニル-2-トリクロロメチル-5-オキサゾリジンカルボニル)-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 8)

実施例 7 の化合物 (21 mg, 0.025 mmol) を用い、実施例 5 と同様に反応、後処理して、無色結晶の標記化合物 (22 mg, 78 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.57-0.61(6H, m, Si-CH₂×3),

0.92(9H, t, J=8Hz, -Me×3), 1.21(6H, s, C16-Me and C17-Me),

1.42-1.51(3H, m), 1.62-1.71(3H, m), 1.65(3H, s, C19-Me),

1.78(3H, s, C18-Me), 1.77-1.90(4H, m), 2.10(3H, s, C4-OAc),

2.11-2.16(2H, m, C14-H), 2.48(1H, m, C6-H), 2.48-2.98(8H, m),

3.28(1H, t, J=6Hz, -NH-), 3.77(1H, d, J=7Hz, C3-H),

4.09(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.23(1H, d, J=8Hz, C20-H),

4.25(2H, br-s), 4.44(1H, dd, J=7Hz, 11Hz, C7-H),

4.65-4.69(1H, m), 4.74-4.78(1H, m), 4.86(1H, d, J=8Hz, C5-H),

5.52(1H, d, J=6Hz), 5.65(1H, d, J=7Hz, C2-H),

6.28(1H, t, J=8Hz, C13-H), 6.37(1H, s, C10-H),

7.38-7.42(3H, m, ArH), 7.49-7.57(4H, m, ArH),

7.63-7.67(1H, m, ArH), 8.04(2H, d, J=7Hz, ArH).

実施例 9

13-0-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-10-0-(4-ピペリジノピペリジノカルボニル)-10-デアセチルバッカチン III (化合物 9)

実施例 8 の化合物 (22 mg, 0.019 mmol) を用い、実施例 6 と同様に反応、後処理して、無色油状の標記化合物 (3 mg, 17%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14(3H, s, C16 or C17-Me),

1.27(3H, s, C16 or C17-Me), 1.33(9H, s, t-Bu), 1.41-2.20(9H, m),

1.67(3H, s, C19-Me), 1.81(4H, m, C18-Me and C6-H),

2.25-2.42(2H, m, C14-H), 2.37(3H, s, C4-OAc), 2.40-3.10(8H, m),

2.50-2.57(1H, m, C6-H), 3.16(1H, s), 3.79(1H, d, J=7Hz, C3-H),

4.17(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.17-4.28(2H, m),
 4.30(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.44(1H, dd, J=7, 11Hz, C7-H),
 4.63(1H, d, J=3Hz, C2'-H), 4.96(1H, d, J=8Hz, C5-H),
 5.28(1H, m), 5.36(1H, d, J=10Hz, C3'-H), 5.66(1H, d, J=7Hz, C2-H),
 6.25(2H, m, C10-H and C13-H), 7.29-7.44(5H, m, ArH),
 7.47-7.55(2H, m, ArH), 7.59-7.64(1H, m, ArH),
 8.08-8.13(2H, m, ArH).

SI-MS m/z : 1002 $[M+H]^+$

実施例 10

10-0-(4-ピロリジノピペリジノカルボニル)-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 10)

1) トリホスゲン (742 mg, 2.5 mmol) をベンゼン (60 ml) に溶かし、4-ピロリジノピペリジン (1.00 g, 6.5 mmol) のベンゼン溶液及びトリエチルアミン (7.5 mmol) を加え室温で17時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法 (クロロホルム-アセトン混液[1:2]) により精製し、4-ピロリジノピペリジノカルボニルクロリド (158 mg, 11%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.50-2.15(10H, m), 2.30-2.90(5H, m),

3.02(1H, t, J=11Hz), 3.18(1H, t, J=12Hz), 4.25(2H, d, J=12Hz).

2) 4-ピロリジノピペリジノカルボニルクロリド (95 mg, 0.44 mmol) を用い、実施例 1と同様に反応、後処理して、標記化合物 (169 mg, 100 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.57(6H, m), 0.90(9H, t, J=8Hz), 1.04(3H, s),

1.13(3H, s), 1.65(3H, s), 2.20(3H, s), 2.27(3H, s),

1.50-2.37(13H, m), 2.51(1H, m), 2.70-3.12(4H, m),

3.87(1H, d, J=7Hz, C3-H), 4.13(1H, d, J=8Hz, C20-H),

4.29(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.40(2H, br),
 4.47(1H, dd, J=10, 7Hz, C7-H), 4.85(1H, br, C13-H),
 4.94(1H, d, J=8Hz, C5-H), 5.61(1H, d, J=7Hz, C2-H),
 6.38(1H, s, C10-H), 7.46(2H, t, J=8Hz), 7.59(1H, t, J=7Hz),
 8.09(2H, d, J=7Hz).

実施例 11

13-0-(3-ベンジルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボニル)-10-0-(4-ピロリジノピペリジノカルボニル)-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 11)

実施例 10の化合物 (169 mg, 0.20 mmol) を用い、実施例 2と同様に反応、後処理して、標記化合物 (170 mg, 95%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.56(6H, m), 0.89(9H, t, J=8Hz), 1.15(3H, s),
 1.17(3H, s), 1.63(3H, s), 1.75(3H, s), 1.80(3H, s), 1.89(3H, s),
 2.05(3H, s), 1.45-2.28(11H, m), 2.47(1H, m), 2.70-3.23(4H, m),
 3.77(1H, d, J=7Hz, C3-H) 3.50-3.75(2H, m),
 4.08(1H, d, J=9Hz, C20-H), 4.23(1H, d, J=9Hz, C20-H),
 4.40(2H, br), 4.43(1H, dd, J=10Hz, 7Hz, C7-H), 4.49(1H, d, J=6Hz),
 4.85(1H, d, J=9Hz, C5-H), 4.78-5.36(3H, m),
 5.62(1H, d, J=7Hz, C2-H), 6.20(1H, br, C13-H),
 6.35(1H, s, C10-H), 6.74(1H, br), 7.05-7.40(9H, m),
 7.47(2H, t, J=8Hz), 7.61(1H, t, J=7Hz), 8.02(2H, d, J=7Hz).

実施例 12

13-0-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-10-0-(4-ピロリジノピペリジノカルボニル)-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 12)

実施例 11の化合物 (85 mg, 0.07 mmol) をエタノール (5 ml) に溶かし、

0.1 N塩酸 (10 ml) を加え室温で18 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、残留物にメタノール (10 ml)、水 (1 ml) 及び10%パラジウム炭素 (40 mg) を加え水素雰囲気下、常温常圧で2 時間攪拌した。反応混合物をセライトを敷き詰めたグラスフィルターで濾過し、濾液を濃縮した後、残留物に塩化メチレン (10 ml) を加え溶解させ、S-tert-ブトキシカルボニル-4, 6-ジメチル-2-メルカプトピリミジン (18mg, 0.075 mmol) 及びトリエチルアミン (7.5 mg, 0.075 mmol) を加え室温で19時間、さらに40°Cで6 日間攪拌した。

反応混合物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法 (クロロホルム-メタノール[9:1]) により粗精製した。さらに逆相の高速液体カラムクロマトグラフ法 (溶出液: 10 mM リン酸二水素カリウム-アセトニトリル[3:4]) により精製し、標記化合物 (16 mg, 23 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.10(3H, s), 1.24(3H, s), 1.31(9H, s), 1.64(3H, s), 1.85(3H, s), 2.36(3H, s), 1.75-2.59(12H, m), 2.72-3.20(5H, m), 3.39(1H, br), 3.77(1H, d, J=6Hz, C3-H), 3.38-3.80(2H, m), 4.14(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.28(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.29(2H, br), 4.41(1H, br), 4.61(1H, s, C2'-H), 4.94(1H, d, J=8Hz, C5-H), 5.18-5.42(2H, m), 5.63(1H, d, J=7Hz, C2-H), 6.23(1H, br, C13-H), 6.24(1H, s, C10-H), 7.36(5H, m), 7.48(2H, t, J=7Hz), 7.59(1H, t, J=8Hz), 8.09(2H, d, J=7Hz).

SI-MS m/z : 988 [M+H]⁺

実施例 13

10-0-(4-モルホリノピペリジノカルボニル)-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 13)

7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (100 mg, 0.15 mmol) と 4-モルホリノピペリジノカルボニルクロリド (40 mg, 0.17 mmol) を用い、実施例4と同様に反応、後処理して、無色結晶の標記化合物 (125 mg, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.55-0.63(6H, m, Si-CH₂×3),

0.92(9H, t, J=8Hz, -Me×3), 1.04(3H, s, C16 or C17-Me),

1.18(3H, s, C16 or C17-Me), 1.40-1.50(1H, m), 1.66(3H, s, C19-Me),

1.82-1.93(3H, m), 2.22-2.30(2H, m, C14-H), 2.25(3H, s, C18-Me),

2.28(3H, s, C4-OAc), 2.30-3.10(8H, m), 2.49-2.55(1H, m, C6-H),

3.74(4H, br-s), 3.90(1H, d, J=7Hz, C3-H),

4.15(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.20-4.50(2H, m),

4.30(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.47(1H, dd, J=7, 11Hz, C7-H),

4.82(1H, t, C13-H), 4.96(1H, d, J=8Hz, C5-H),

5.63(1H, d, J=7Hz, C2-H), 6.38(1H, s, C10-H),

7.46-7.49(2H, m, ArH), 7.58-7.62(1H, m, ArH),

8.10-8.12(2H, m, ArH).

実施例 14

10-0-(4-モルホリノピペリジノカルボニル)-13-0-(3-ベンジルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボニル)-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 14)

実施例13の化合物(210 mg, 0.24 mmol)をトルエンに溶解し、3-ベンジルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボン酸(366 mg, 1.0 mmol)、DCC(234 mg, 1.1 mmol)及びDMAP(20 mg)を加え室温で2時間攪拌した。実施例2と同様に後処理して、標記化合物 (280 mg, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.57-0.61(6H, m, Si-CH₂×3),

0.92(9H, t, J=8Hz, -Me×3), 1.19(6H, s, C16 and C17-Me),
1.40-1.50(1H, m), 1.66(3H, s, C19-Me), 1.67-2.00(4H, m),
1.76(3H, s), 1.82(3H, s), 1.91(3H, s), 2.11(3H, s, C4-OAc),
2.15-2.17(2H, m, C14-H), 2.45-2.52(1H, m, C6-H), 2.49-3.10(7H, m),
3.75(4H, br-s), 3.80(1H, d, J=7Hz, C3-H),
4.11(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.12-4.55(2H, m),
4.25(1H, d, J=8Hz, C20-H),
4.44(1H, dd, J=7, 11Hz, C7-H), 4.51(1H, d, J=6Hz),
4.88(1H, d, J=8Hz, C5-H), 4.98(2H, br-s), 5.24(1H, br-s),
5.65(1H, d, J=7Hz, C2-H), 6.23(1H, t, J=8Hz, C13-H),
6.38(1H, s, C10-H), 6.76(1H, br-s, ArH), 7.10-7.45(9H, m, ArH),
7.46-7.50(2H, m, ArH), 7.60-7.64(1H, m, ArH),
8.03-8.05(2H, m, ArH).

実施例 15

13-0-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピ
オニル]-10-0-(4-モルホリノピペリジノカルボニル)-10-デアセチルバッカチン
III (化合物 15)

実施例14の化合物 (270 mg, 0.22 mmol) をエタノール (70 ml) に溶解し、
0.1 N塩酸 (22 ml, 2.2 mmol) を加え室温で3 日間攪拌した。反応混合物に飽和
炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水
で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮乾固して、無色油状 (230
mg) を得た。

次いで、化合物 (210 mg, 0.195 mmol) をメタノール-水混液(10:1, 22 ml)に
溶かし、10%パラジウム炭素(80 mg)を加え水素雰囲気下、常温常圧で2.5時間攪
拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮乾固し、無色油状物質(160 mg)
を得た。

更に、この化合物 (70 mg, 0.077 mmol) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル (20.1 mg, 0.092 mmol) と炭酸水素ナトリウム (50 mg) を加え、アルゴン雰囲気下室温で、一晩攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法 (クロロホルム-メタノール混液 [96 : 4]) により精製し、TLC 単一スポット画分を合わせて減圧下濃縮乾固し、無色油状物 (63 mg, 82 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.14(3H, s, C16 or C17-Me),

1.27(3H, s, C16 or C17-Me), 1.33(9H, s, t-Bu), 1.56-2.00(5H, m),
1.67(3H, s, C19-Me), 1.87(3H, s, C18-Me), 2.23-2.35(2H, m, C14-H),
2.37(3H, s, C4-OAc), 2.40-3.15(7H, m), 2.49-2.58(1H, m, C6-H),
3.17(1H, m), 3.70-3.89(4H, m), 3.79(1H, d, J=7Hz, C3-H),
4.16-4.26(2H, m), 4.17(1H, d, J=9Hz, C20-H),
4.30(1H, d, J=9Hz, C20-H), 4.44(1H, m, C7-H), 4.62(1H, s, C2'-H),
4.96(1H, d, J=9Hz, C5-H), 5.27(1H, m), 5.37(1H, d, J=10Hz, C3'-H),
5.66(1H, d, J=7Hz, C2-H), 6.24(1H, m, C13-H), 6.25(1H, s, C10-H),
7.30-7.42(5H, m, ArH), 7.48-7.52(2H, m, ArH),
7.59-7.63(1H, m, ArH), 8.10-8.12(2H, m, ArH).

SI-MS m/z : 1004[M+H]⁺.

実施例 16

13-O-(3-ベンゾイルアミノ-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル)-10-O-(4-
モルホリノピペリジノカルボニル)-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 16)

実施例14の化合物 (270 mg, 0.22 mmol) を用いて、実施例15と同様に0.1 N塩
酸で加水分解後、10%パラジウム炭素により接触還元を行い、後処理して無色油
状物質(160 mg)を得た。

さらに、この化合物 (70 mg, 0.077 mmol) をテトラヒドロフラン (20 ml) に

溶解し、無水安息香酸 (21 mg, 0.092 mmol) と炭酸水素ナトリウム (50 mg) を加え、アルゴン雰囲気下室温で、一晩撹拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法 (クロロホルム-メタノール混液 [96 : 4]) により精製し、TLC 単一スポット画分を合わせて減圧下濃縮乾固し、無色油状物 (65 mg, 84 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.13(3H, s, C16 or C17-Me),

1.24(3H, s, C16 or C17-Me), 1.56-1.95(5H, m), 1.67(3H, s, C19-Me),

1.76(1H, s), 1.81(3H, s, C18-Me), 2.27-2.37(2H, m, C14-H),

2.39(3H, s, C4-OAc), 2.40-3.17(7H, m), 2.50-2.58(1H, m, C6-H),

3.14(1H, m), 3.57(1H, d, J=6Hz), 3.69-3.83(4H, m),

3.79(1H, d, J=7Hz, C3-H), 4.11-4.24(2H, m),

4.20(1H, d, J=9Hz, C20-H), 4.30(1H, d, J=9Hz, C20-H),

4.43(1H, m, C7-H), 4.79(1H, s, C2'-H), 4.96(1H, d, J=9Hz, C5-H),

5.66(1H, d, J=7Hz, C2-H), 5.79(1H, d, J=10Hz, C3'-H),

6.24(1H, s, C10-H), 6.25(1H, m, C13-H),

6.99(1H, d, J=9Hz, C3'-NH), 7.34-7.55(10H, m, ArH),

7.58-7.63(1H, m, ArH), 7.72-7.77(2H, m, ArH),

8.11-8.15(2H, m, ArH).

SI-MS m/z : 1008[M+H]⁺

実施例 17

10-0-[3-(4-ピペリジノピペリジノカルボニル)プロピオニル]-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 17)

1) 3-(4-ピペリジノピペリジノカルボニル)プロピオン酸 (0.26 g, 0.97 mmol) とDCC (0.25 g, 1.2 mmol) を塩化メチレンに溶かし、4-ニトロチオフェノール (0.23 g, 1.2 mmol) を加え 4°Cで16時間さらに室温で一晩撹拌した。反応混合

物を濾過し、濾液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法（クロロホルム-アセトン混液[10:1→5:1]）により精製し、S-4-ニトロフェニル 3-(4-ピペリジノピペリジノカルボニル)プロパンチオエート（196 mg, 50%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44(4H, m), 1.59(4H, m), 1.86(2H, t, $J=13\text{Hz}$),

2.55(6H, m), 2.73(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.06(3H, m), 3.89(1H, d, $J=13\text{Hz}$),

4.63(1H, d, $J=13\text{Hz}$), 7.62(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.23(2H, d, $J=9\text{Hz}$).

2) 7-O-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII（105 mg, 0.16 mmol）をTHFに溶かし、 -40°C のアセトン浴中で15分間攪拌し、*n*-ブチルリチウムヘキサン溶液（0.20 mmol）を加えさらに30分間攪拌した。この溶液に上記チオエステル（94 mg, 0.23 mmol）のTHF溶液を加え -40°C から室温まで温度を上げ一晩攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法（クロロホルム-メタノール混液[10:1]）により精製し、標記化合物（98 mg, 93%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.59(6H, m), 0.92(9H, t, $J=8\text{Hz}$),

1.05(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.17(3H, d, $J=3\text{Hz}$), 1.67(3H, s), 1.86(1H, m),

1.35-2.04(10H, m), 2.19(3H, s), 2.29(3H, s), 2.45-2.90(10H, m),

3.05(1H, brs), 3.87(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C3-H), 4.01(1H, brs),

4.13(1H, d, $J=9\text{Hz}$, C20-H), 4.29(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C20-H),

4.45(1H, dd, $J=10, 6\text{Hz}$, C7-H), 4.76(1H, brs), 4.85(1H, s, C13-H),

4.95(1H, d, $J=9\text{Hz}$, C5-H), 5.62(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C2-H),

6.45(1H, s, C10-H), 7.47(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.60(1H, t, $J=8\text{Hz}$),

8.10(2H, d, $J=8\text{Hz}$).

実施例 18

13-0-(3-ベンジルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボニル)-10-0-[3-(4-ピペリジノピペリジノカルボニル)プロピオニル]-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 18)

実施例 17の化合物 (151 mg, 0.17 mmol) をトルエンに溶かし、3-ベンジルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボン酸 (123 mg, 0.35 mmol)、DCC (72 mg, 0.35 mmol) 及びDMAP (5 mg) を加え室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した後、残留物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法 (クロロホルム-メタノール混液[19:1]) により精製し、標記化合物 (196 mg, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDC ℓ_3) δ : 0.56(6H, m), 0.91(9H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.19(6H, s), 1.66(3H, s), 1.77(3H, s), 1.82(3H, s), 1.89(3H, s), 2.04(3H, s), 1.40-2.10(11H, m), 2.15(3H, d, $J=8\text{Hz}$), 2.48-3.03(8H, br), 3.78(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C3-H), 4.09(1H, d, $J=9\text{Hz}$, C20-H), 4.01(1H, br), 4.24(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C20-H), 4.44(1H, dd, $J=11, 7\text{Hz}$, C7-H), 4.51(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 4.88(1H, d, $J=10\text{Hz}$, C5-H), 4.65-4.96(3H, br), 5.23(1H, s), 5.63(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C2-H), 6.21(1H, t, $J=9\text{Hz}$, C13-H), 6.40(1H, s, C10-H), 6.77(1H, br), 7.22-7.40(9H, m), 7.48(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.62(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 8.03(2H, d, $J=7\text{Hz}$).

実施例 19

13-0-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-10-0-[3-(4-ピペリジノピペリジノカルボニル)プロピオニル]-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 19)

実施例 18の化合物 (98 mg, 0.079 mmol) をエタノール (5 ml) に溶かし、0.1 N塩酸 (8.5 ml) を加え室温で22時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留

物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、残留物にメタノール (10 ml)、水 (1 ml) 及び10%パラジウム炭素 (40 mg) を加え水素ガス雰囲気下、常温常圧で4 時間攪拌した。反応混合物をセライトを敷き詰めたガラスフィルターで濾過し、濾液を濃縮した後、残留物に塩化メチレン (10 ml) を加え溶解させ、S-tert-ブトキシカルボニル-4, 6-ジメチル-2-メルカプトピリミジン (19 mg, 0.08 mmol) 及びトリエチルアミン (8 mg, 0.08 mmol) を加え室温で6 日間攪拌した。

反応混合物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法 (クロロホルム-メタノール混液[9:1]) により粗精製した。さらに逆相の高速液体カラムクロマトグラフ法 (溶出液: 10 mM リン酸二水素カリウム-アセトニトリル[3:4]) により精製し、標記化合物 (7 mg, 8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15(3H, s), 1.26(3H, s), 1.34(9H, s),

1.67(3H, d, $J=8\text{Hz}$), 1.86(3H, s), 1.35-2.05(11H, m), 2.37(3H, s),

2.25-3.10(10H, m), 3.35(1H, s), 3.80(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C3-H),

4.15(1H, br), 4.16(1H, d, $J=9\text{Hz}$, C20-H),

4.30(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C20-H), 4.39(1H, m, C7-H), 4.63(1H, s, C2'-H),

4.82(1H, br), 4.94(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C5-H), 5.26(1H, s),

5.36(1H, d, $J=10\text{Hz}$, C3'-H), 5.66(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C2-H),

6.22(1H, br, C13-H), 6.30(1H, s, C10-H), 7.36(5H, m),

7.50(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.61(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 8.11(2H, d, $J=7\text{Hz}$).

SI-MS m/z : 1058 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 20

10-0-[4-(4-ピペリジノピペリジノカルボニル)ブチリル]-7-0-トリエチルシリ

ル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 20)

1) 4-(4-ピペリジノピペリジノカルボニル)酪酸 (0.49 g, 1.7 mmol) とDCC (433 mg, 2.1 mmol) 及び4-ニトロチオフェノール (407 mg, 2.1 mmol) から実施例17, 1) と同様に反応、後処理して、S-4-ニトロフェニル 4-(4-ピペリジノピペリジノカルボニル)ブタンチオエート (355 mg, 50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDC ℓ_3) δ : 1.35-2.04(10H, m), 2.04(2H, m), 2.40(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.51(6H, m), 2.82(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.98(1H, t, $J=12\text{Hz}$), 3.87(1H, d, $J=13\text{Hz}$), 4.66(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.58(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.23(2H, d, $J=9\text{Hz}$).

2) 7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (131 mg, 0.20 mmol) と *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (0.24 mmol) 及び上記チオエステル (114 mg, 0.31 mmol) から実施例 17, 2) と同様に反応、後処理して、標記化合物 (169 mg, 100 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDC ℓ_3) δ : 0.56(6H, m), 0.90(9H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.03(3H, d, $J=3\text{Hz}$), 1.15(3H, s), 1.65(3H, s), 2.16(3H, s), 2.27(3H, s), 2.20-2.90(12H, m), 2.97(1H, m), 3.85(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C3-H), 4.02(1H, m), 4.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C20-H), 4.28(1H, d, $J=9\text{Hz}$, C20-H), 4.48(1H, dd, $J=10, 7\text{Hz}$, C7-H), 4.72(1H, br), 4.83(1H, br, C13-H), 4.94(1H, d, $J=9\text{Hz}$, C5-H), 5.60(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C2-H), 6.48(1H, s, C10-H), 7.45(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.58(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 8.08(2H, d, $J=8\text{Hz}$).

実施例 21

13-0-(3-ベンジルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボニル)-10-0-[4-(4-ピペリジノピペリジノカルボニル)ブチリル]-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 21)

実施例 20の化合物 (169 mg, 0.18 mmol) をトルエンに溶かし、3-ベンジルオ

キシカルボニル-2, 2-ジメチル-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボン酸 (151 mg, 0.42 mmol)、DCC (87 mg, 0.42 mmol) 及びDMAP (5 mg) を加え室温で一晩攪拌した。実施例 18と同様に後処理して、標記化合物 (218 mg, 96 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.55(6H, m), 0.89(9H, t, J=8Hz), 1.17(6H, s),
 1.62(3H, s), 1.75(3H, s), 1.81(3H, s), 1.86(3H, s), 2.00(3H, s),
 1.25-2.10(16H, m), 2.14(3H, d, J=9Hz), 2.18-2.83(11H, m),
 3.02-3.58(4H, m), 3.78(1H, d, J=7Hz, C3-H),
 4.09(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.13(1H, br),
 4.23(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.44(1H, m, C7-H), 4.49(1H, d, J=6Hz),
 4.85(1H, d, J=9Hz, C5-H), 4.78-5.05(3H, m), 5.19(1H, s),
 5.61(1H, d, J=7Hz, C2-H), 6.19(1H, br, C13-H), 6.45(1H, s, C10-H),
 6.72(1H, br), 7.09-7.45(9H, m), 7.47(2H, t, J=8Hz),
 7.61(1H, t, J=7Hz), 8.03(2H, d, J=7Hz).

実施例 22

13-0-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-10-0-[4-(4-ピペリジノピペリジノカルボニル)ブチリル]-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 22)

実施例 21の化合物 (70 mg, 0.056 mmol) をエタノール (5 ml) に溶かし、0.1 N塩酸 (7 ml) を加え室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、残留物にメタノール (10 ml)、水 (1 ml) 及び10%パラジウム炭素 (40 mg) を加え水素ガス雰囲気下、常温常圧で2 時間攪拌した。反応混合物をセライトを敷き詰めたグラスフィルターで濾過し、濾液を濃縮した後、残留物に塩化メチレン (10 ml) を加え溶解させ、S-tert-ブトキシカルボニル-4, 6-ジメチル-2-メルカプトピリミジン (17 mg,

0.07 mmol) 及びトリエチルアミン (7 mg, 0.07 mmol) を加え室温で12時間、さらに40°Cで5 日間攪拌した。実施例 19と同様に後処理して、標記化合物 (16 mg, 27%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12(3H, s), 1.23(3H, s), 1.32(9H, s),
1.66(3H, d, J=8Hz), 1.85(3H, s), 1.38-2.15(13H, m), 2.34(3H, s),
2.18-2.85(9H, m), 2.98(1H, m), 3.79(1H, d, J=7Hz, C3-H),
4.01(1H, br), 4.14(1H, d, J=8Hz, C20-H),
4.28(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.37(1H, m, C7-H), 4.61(1H, s, C2'-H),
4.73(1H, br), 4.93(1H, d, J=9Hz, C5-H), 5.25(1H, br),
5.36(1H, d, J=9Hz, C3'-H), 5.64(1H, d, J=7Hz, C2-H),
6.20(1H, br, C13-H), 6.32(1H, s, C10-H), 7.36(5H, m),
7.49(2H, t, J=8Hz), 7.59(1H, t, J=7Hz), 8.08(2H, d, J=8Hz).
SI-MS m/z : 1072 [M+H]⁺

実施例 23

10-0-[(4-ピペリジノピペリジノカルボニルオキシ)アセチル]-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 23)

1) (4-ピペリジノピペリジノカルボニルオキシ)酢酸 (0.14 g, 0.50 mmol) と DCC (0.12 g, 0.60 mmol) 及び2-フルオロフェノール (0.05 g, 0.60 mmol) から実施例 17, 1) と同様に反応、後処理して、2-フルオロフェニル(4-ピペリジノピペリジノカルボニルオキシ)アセテート (97 mg, 53 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.08-1.98(10H, m), 2.49(5H, br), 2.76(2H, br),
4.22(2H, m), 4.88(2H, s), 7.16(4H, m).

2) 7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (100 mg, 0.15 mmol) とn-ブチルリチウムヘキサン溶液 (0.16 mmol) 及び上記エステル (97 mg, 0.27 mmol) から実施例 17, 2) と同様に反応、後処理して、標記化合物 (35 mg, 76 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.55(6H, m), 0.90(9H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.02(3H, s),
 1.14(3H, s), 1.65(3H, s), 1.18-2.10(13H, m), 2.18(3H, s),
 2.26(3H, s), 2.40-2.95(8H, m), 3.84(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C3-H),
 4.12(1H, d, $J=9\text{Hz}$, C20-H), 4.27(2H, br),
 4.28(1H, d, $J=9\text{Hz}$, C20-H), 4.46(1H, dd, $J=11, 7\text{Hz}$, C7-H),
 4.40-4.90(3H, m), 4.94(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C5-H),
 5.60(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C2-H), 6.44(1H, s, C10-H), 7.46(2H, t, $J=8\text{Hz}$),
 7.59(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 8.08(2H, d, $J=7\text{Hz}$).

実施例 24

13-0-(3-ベンジルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボニル)-10-0-[(4-ピペリジノピペリジノカルボニルオキシ)アセチル]-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 24)

実施例 23の化合物 (35 mg, 0.04 mmol) をトルエンに溶かし3-ベンジルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボン酸 (34 mg, 0.10 mmol)、DCC (21 mg, 0.10 mmol) 及びDMAP (2 mg) を加え室温で一晩撹拌した。実施例 18と同様に後処理して、標記化合物 (37 mg, 78 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.56(6H, m), 0.91(9H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.19(6H, s),
 1.70(3H, s), 1.77(3H, s), 1.82(3H, s), 1.91(3H, s), 2.07(3H, s),
 1.40-2.22(13H, m), 2.47(1H, m), 2.55-3.50(7H, m),
 3.76(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C3-H), 4.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C20-H),
 4.24(1H, d, $J=9\text{Hz}$, C20-H), 4.34(1H, br),
 4.44(1H, dd, $J=10, 7\text{Hz}$, C7-H), 4.51(1H, d, $J=6\text{Hz}$),
 4.87(1H, d, $J=9\text{Hz}$, C5-H), 4.50-5.15(4H, m), 5.23(1H, br),
 5.63(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C2-H), 6.22(1H, t, $J=9\text{Hz}$, C13-H),
 6.42(1H, s, C10-H), 6.77(1H, br), 7.08-7.40(9H, m),
 7.48(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.62(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 8.03(2H, d, $J=7\text{Hz}$).

実施例 25

13-0-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピ
 オニル]-10-0-[(4-ピペリジノピペリジノカルボニルオキシ)アセチル]-10-デア
 セチルバッカチンIII (化合物 25)

実施例 24の化合物(37 mg, 0.03 mmol) を用い、実施例 19と同様に反応、処
 理して標記化合物(1 mg, 3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14(3H, s), 1.28(3H, s), 1.34(9H, s), 1.68(3H, s),
 1.87(3H, s), 1.35-1.99(13H, s), 2.38(3H, s), 2.18-2.85(8H, m),
 3.37(1H, br), 3.79(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C3-H), 4.16(1H, d, $J=9\text{Hz}$, C20-H),
 4.31(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C20-H), 4.10-4.45(4H, m), 4.63(1H, s, C2'-H),
 4.92(1H, br), 4.94(1H, d, $J=9\text{Hz}$, C5-H), 5.25(1H, br),
 5.35(1H, d, $J=9\text{Hz}$, C3'-H), 5.67(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C2-H),
 6.22(1H, br, C13-H), 6.35(1H, s, C10-H), 7.36(5H, m),
 7.52(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.60(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 8.10(2H, d, $J=8\text{Hz}$).
 SI-MS m/z : 1060 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 26

10-0-[(4-ピペリジノピペリジノカルボニルアミノ)アセチル]-7-0-トリエチル
 シリル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 26)

1)(4-ピペリジノピペリジノカルボニルアミノ)酢酸 (0.14 g, 0.50 mmol) と
 DCC (0.12 g, 0.6 mmol) 及び2-フルオロフェノール (0.05 g, 0.6 mmol) から
 実施例 17, 1) と同様に反応、後処理して、2-フルオロフェニル (4-ピペリジノ
 ピペリジノカルボニルアミノ)アセテート (98 mg, 54 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36-1.92(10H, m), 2.51(1H, br),
 2.79(2H, t, $J=11\text{Hz}$), 4.40(2H, d, $J=13\text{Hz}$), 4.31(2H, d, $J=6\text{Hz}$),
 5.03(1H, br), 7.16(4H, m).

2) 7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (132 mg, 0.20 mmol)

と n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (0.24 mmol) 及び上記エステル (98 mg, 0.27 mmol) から実施例 17, 2) と同様に反応、後処理して、標記化合物 (101 mg, 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.57(6H, m), 0.92(9H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.04(3H, s), 1.16(3H, s), 1.28-2.12(14H, s), 1.68(3H, s), 2.18(3H, s), 2.29(3H, s), 2.44-2.95(7H, m), 3.87(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C3-H), 3.96-4.22(5H, m), 4.30(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C20-H), 4.49(1H, dd, $J=7, 10\text{Hz}$, C7-H), 4.84(1H, br, C13-H), 4.90-5.02(2H, m), 5.12(1H, br), 5.62(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C2-H), 6.47(1H, s, C10-H), 7.48(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.60(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 8.10(2H, d, $J=7\text{Hz}$).

実施例 27

13-0-(3-ベンジルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボニル)-10-0-[(4-ピペリジノピペリジノカルボニルアミノ)アセチル]-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 27)

実施例 26の化合物(101 mg, 0.11 mmol)を用い、実施例 2と同様に反応、処理して標記化合物(79 mg, 58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.54(6H, m), 0.89(9H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.16(6H, s), 1.69(3H, s), 1.75(3H, s), 1.81(3H, s), 1.88(3H, s), 1.35-2.16(14H, m), 2.03(3H, s), 2.42-2.88(7H, m), 3.75(1H, $J=7\text{Hz}$, C3-H), 4.03-4.16(5H, m), 4.22(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C20-H), 4.43(1H, dd, $J=7, 10\text{Hz}$, C7-H), 4.49(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.85(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C5-H), 5.04(2H, br), 5.09(1H, s), 5.21(1H, br), 5.61(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C2-H), 6.19(1H, t, $J=9\text{Hz}$, C13-H), 6.42(1H, s, C10-H), 6.73(1H, br), 7.10-7.40(9H, m), 7.46(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.60(1H, t, $J=7\text{Hz}$),

8.01(2H, d, J=7Hz).

実施例 28

13-0-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-10-0-[(4-ピペリジノピペリジノカルボニルアミノ)アセチル]-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 28)

実施例 27の化合物(79 mg, 0.06 mmol) を用い、実施例 19と同様に反応、処理して標記化合物(17 mg, 25%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.12(3H, s), 1.24(3H, s), 1.32(9H, s), 1.65(3H, s), 1.85(3H, s), 1.50-1.98(13H, s), 2.35(3H, s), 2.25-2.87(8H, m), 3.41(1H, br), 3.77(1H, d, J=7Hz, C3-H), 4.14(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.27(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.10-4.34(4H, m), 4.35(1H, m, C7-H), 4.61(1H, s, C2'-H), 4.92(1H, d, J=9Hz, C5-H), 5.24(1H, br), 5.41(1H, br, C3'-H), 5.60(1H, br), 5.63(1H, d, J=7Hz, C2-H), 6.20(1H, br, C13-H), 6.34(1H, s, C10-H), 7.35(5H, m), 7.47(2H, t, J=8Hz), 7.59(1H, t, J=8Hz), 8.06(2H, d, J=8Hz).

SI-MS m/z : 1059 [M+H]⁺

実施例 29

10-0-[3-(4-ピペリジノピペリジノカルボニルアミノ)プロピオニル]-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 29)

1) 3-(4-ピペリジノピペリジノカルボニルアミノ)プロピオン酸 (0.14 g, 0.50 mmol) とDCC (0.12 g, 0.60 mmol) 及び2-フルオロフェノール (0.05 g, 0.6 mmol) から実施例 17, 1) と同様に反応、後処理して、2-フルオロフェニル 3-(4-ピペリジノピペリジノカルボニルアミノ)プロピオネート (98 mg, 52 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.39-1.90(10H, m), 2.29-2.65(5H, m), 2.73(2H, t, J=11Hz), 2.84(2H, t, J=6Hz), 3.66(2H, q, J=6Hz),

3.96(2H, d, J=13Hz), 5.11(1H, br), 7.12(4H, m).

2) 7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (132 mg, 0.20 mmol) と n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (0.24 mmol) 及び上記エステル (98 mg, 0.26 mmol) から実施例 17, 2) と同様に反応、後処理して、標記化合物 (92 mg, 81%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.58(6H, m), 0.92(9H, t, J=8Hz), 1.05(3H, s), 1.16(3H, s), 1.68(3H, s), 1.25-2.15(13H, m), 2.18(3H, s), 2.31(3H, s), 2.25-2.95(10H, m), 3.61(2H, m), 3.89(1H, d, J=7Hz, C3-H), 4.14(1H, d, J=9Hz, C20-H), 4.28(2H, br), 4.32(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.52(1H, dd, J=10, 7Hz, C7-H), 4.85(1H, br, C13-H), 4.97(1H, d, J=10Hz, C5-H), 5.62(1H, d, J=7Hz, C2-H), 6.20(1H, s), 6.57(1H, s, C10-H), 7.48(2H, t, J=8Hz), 7.61(1H, t, J=7Hz), 8.10(2H, d, J=7Hz).

実施例 30

13-0-(3-ベンジルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボニル)-10-0-[3-(4-ピペリジノピペリジノカルボニルアミノ)プロピオニル]-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 30)

実施例 29の化合物(92 mg, 0.10 mmol) を用い、実施例 2と同様に反応、処理して標記化合物(107 mg, 85 %)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.55(6H, m), 0.89(9H, t, J=8Hz), 1.16(3H, s), 1.18(3H, s), 1.30-2.20(14H, m), 1.74(3H, s), 1.75(3H, s), 1.81(3H, s), 1.88(3H, s), 2.01(3H, s), 2.42-2.83(9H, m), 3.59(2H, m), 3.78(1H, d, J=7Hz, C3-H), 4.08(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.24(1H, d, J=9Hz, C20-H), 4.30(2H, br), 4.46(1H, dd, J=7, 11, C7-H), 4.49(1H, d, J=7Hz),

4.86(1H, d, J=9Hz, C5-H), 4.95(2H, br), 5.21(1H, br),
 5.61(1H, d, J=7Hz, C2-H), 6.18(1H, br), 6.20(1H, br, C13-H),
 6.52(1H, s, C10-H), 6.73(1H, br), 7.08-7.45(9H, m),
 7.47(2H, t, J=8Hz), 7.61(1H, t, J=7Hz), 8.01(2H, d, J=7Hz).

実施例 31

13-0-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピ
 オニル]-10-0-[3-(4-ピペリジノピペリジノカルボニルアミノ)プロピオニル]-10
 -デアセチルバッカチンIII (化合物 31)

実施例 30の化合物(54 mg, 0.04 mmol) を用い、実施例 19と同様に反応、処
 理して標記化合物(16 mg, 35%) を得た。

¹H-NMR (CDCℓ₃) δ: 1.14(3H, s), 1.23(3H, s), 1.32(9H, s), 1.66(3H, s),
 1.86(3H, s), 1.42-2.10(12H, s), 2.21-2.34(3H, m), 2.34(3H, s),
 2.50-2.98(7H, m), 3.52(2H, m), 3.77(1H, br),
 3.80(1H, d, J=7Hz, C3-H), 4.09(1H, br), 4.13(1H, d, J=8Hz, C20-H),
 4.26(1H, br), 4.27(1H, d, J=9Hz, C20-H), 4.35(1H, m, C7-H),
 4.61(1H, s, C2'-H), 4.92(1H, d, J=8Hz, C5-H), 5.23(1H, br),
 5.39(1H, br, C3'-H), 5.64(1H, d, J=6Hz, C2-H),
 6.18(1H, br, C13-H), 6.44(1H, s, C10-H), 7.36(5H, m),
 7.48(2H, t, J=8Hz), 7.59(1H, t, J=7Hz), 8.08(2H, d, J=8Hz).

SI-MS m/z : 1073 [M+H]⁺

実施例 32

13-0-[3-ベンゾイルアミノ-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-10-0-[3-
 (4-ピペリジノピペリジノカルボニルアミノ)プロピオニル]-10-デアセチルバッ
 カチンIII (化合物 32)

実施例 30の化合物(54 mg, 0.04 mmol) をエチルアルコール(4 ml) に溶解し、
 これに0.1 N 塩酸(4 ml) 加え、室温で 20時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、

残留物をクロロホルムに溶解し 7%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残留物をメチルアルコール(5 ml) と水(0.5 ml) の混液に溶解し、これに 10 %パラジウム炭素(10 mg)を加え水素ガス雰囲気下常温常圧で 2時間攪拌した。反応混合物をセライトを敷き詰めたグラスフィルターで濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を塩化メチレン(5 ml) に溶解し、塩化ベンゾイル(4 mg, 0.03 mmol)及びトリエチルアミン(0.03 mmol)を加え 0°Cで0.5時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え 7%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム-メタノール混液[9:1])により粗精製し、さらに逆相の高速液体カラムクロマトグラフ法(溶出液: 10 mM リン酸二水素カリウム-アセトニトリル[1:1])により精製し標記化合物(16 mg, 35 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.14(3H, s), 1.23(3H, s), 1.32(9H, s), 1.66(3H, s), 1.86(3H, s), 1.42-2.10(12H, m), 2.21-2.34(3H, m), 2.34(3H, s), 2.50-2.98(7H, m), 3.52(2H, m), 3.77(1H, br), 3.80(1H, d, J=7Hz, C3-H), 4.09(1H, br), 4.13(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.26(1H, br), 4.27(1H, d, J=9Hz, C20-H), 4.35(1H, m, C7-H), 4.61(1H, s, C2'-H), 4.92(1H, d, J=8Hz, C5-H), 5.23(1H, br), 5.39(1H, br, C3'-H), 5.64(1H, d, J=6Hz, C2-H), 6.18(1H, br, C13-H), 6.44(1H, s, C10-H), 7.36(5H, m), 7.48(2H, t, J=8Hz), 7.59(1H, t, J=7Hz), 8.08(2H, d, J=8Hz).
SI-MS m/z : 1077 [M+H]⁺

実施例 33

10-0-(4-ベンジルオキシカルボニルピペラジノカルボニル)-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 33)

7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (100 mg, 0.15 mmol) と

4-ベンジルオキシカルボニルピペラジノカルボニルクロリド (54 mg, 0.19 mmol) を用い、実施例 4と同様に反応、後処理して、無色結晶の標記化合物 (36 mg, 27%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.48-0.55(6H, m, Si-CH₂×3),
 0.85(9H, t, J=8Hz, -Me×3), 0.96(3H, s, C-16 or C17-Me),
 1.08(3H, s, C-16 or C17-Me), 1.60(3H, s, C19-Me),
 1.76-1.83(1H, m, C6-H), 2.15-2.28(2H, m, C14-H),
 2.16(3H, s, C18-Me), 2.21(3H, s, C4-OAc), 2.41-2.49(1H, m, C6-H),
 3.26(2H, br-s), 3.40(2H, br-s), 3.58(3H, br-s), 3.80(1H, br-s),
 3.81(1H, d, J=7Hz, C3-H), 4.07(1H, d, J=8Hz, C20-H),
 4.23(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.41(1H, dd, J=7, 11Hz, C7-H),
 4.75(1H, t, C13-H), 4.89(1H, d, J=8Hz, C5-H), 5.08(2H, s, -CH₂-),
 5.55(1H, d, J=7Hz, C2-H), 6.33(1H, s, C10-H),
 7.25-7.31(5H, m, ArH), 7.38-7.42(2H, m, ArH),
 7.51-7.54(1H, m, ArH), 8.02-8.04(2H, m, ArH).
 SI-MS m/z : 905 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 34

10-0-(4-ベンジルオキシカルボニルピペラジノカルボニル)-13-0-[3-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(4-メトキシフェニル)-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボニル]-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 34)

実施例 33の化合物 (30 mg, 0.033 mmol) と3-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(4-メトキシフェニル)-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボン酸 (53 mg, 0.13 mmol) をトルエン (10 ml) に溶解し、DCC (30mg, 0.15 mmol) とDMAP

(5 mg) を加えアルゴン雰囲気下室温で、5 時間攪拌した。反応混合物中の沈殿物を濾去し、濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、

減圧下濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法（クロロホルム）により精製し、溶出するTLC単一スポット画分を合わせて減圧下濃縮乾固し、無色油状の標記化合物（38 mg, 90 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.53-0.59(6H, m, Si-CH₂×3),

0.90(9H, t, J=8Hz, -Me×3), 1.04(9H, s, t-Bu),

1.16(6H, s, C16-Me and C17-Me), 1.63(3H, s, C19-Me),

1.76(6H, s, C4-OAc and C18-Me), 1.76-1.85(1H, m, C6-H),

2.10-2.16(2H, m, C14-H), 2.42-2.50(1H, m, C6-H), 3.25-3.90(8H, m),

3.71(1H, d, J=7Hz, C3-H), 3.81(3H, s, OMe),

4.08(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.22(1H, d, J=8Hz, C20-H),

4.39(1H, dd, J=7Hz, 11Hz, C7-H), 4.57(1H, d, J=6Hz, C4'-H),

4.84(1H, d, J=8Hz, C5-H), 5.16(2H, s, -CH₂-),

5.35(1H, br-s, C2'-H), 5.61(1H, d, J=7Hz, C2-H),

6.10(1H, t, J=8Hz, C13-H), 6.32(1H, s, C10-H),

6.34(1H, br-s, C5'-H), 6.91-6.93(2H, m, ArH),

7.32-7.50(14H, m, ArH), 7.60-7.64(1H, m, ArH),

8.02-8.03(2H, m, ArH).

実施例 35

10-0-(4-ベンジルオキシカルボニルピペラジノカルボニル)-13-0-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-10-0-デアセチルバッカチンIII（化合物 35）

実施例 34の化合物（33 mg, 0.026 mmol）をエタノール（8 ml）に溶解し、0.1 N塩酸（1 ml, 0.1 mmol）を加え室温で3日間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮乾固して、無色油状の標記化合物（17 mg, 63 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13(3H, s, C-16 or C17-Me),
 1.26(3H, s, C-16 or C17-Me), 1.33(9H, s, t-Bu),
 1.67(3H, s, C19-Me), 1.85-1.92(1H, m, C6-H), 1.87(3H, s, C18-Me),
 2.25-2.40(2H, m, C14-H), 2.37(3H, s, C4-OAc),
 2.50-2.58(1H, m, C6-H), 3.00(1H, s), 3.25-3.74(8H, m),
 3.79(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C3-H), 4.17(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C20-H),
 4.30(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C20-H), 4.43(1H, dd, $J=7, 11\text{Hz}$, C7-H),
 4.62(1H, s, C2'-H), 4.96(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C5-H), 5.16(2H, s, $-\text{CH}_2-$),
 5.28(1H, m), 5.35(1H, d, $J=10\text{Hz}$, C3'-H), 5.66(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C2-H),
 6.25(1H, t, $J=8\text{Hz}$, C13-H), 6.28(1H, s, C10-H),
 7.29-7.42(10H, m, ArH), 7.47-7.52(2H, m, ArH),
 7.59-7.64(1H, m, ArH), 8.09-8.13(2H, m, ArH).

実施例 36

13-0-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピ
 オニル]-10-0-(ピペラジノカルボニル)-10-0-デアセチルバッカチンIII (化合物
 36)

実施例 35の化合物 (17 mg, 0.016 mmol) をエタノール (5 ml) に溶解し、10
 %パラジウム炭素 (5 mg) を加え、水素ガス雰囲気下、室温常圧で7 時間攪拌し
 た。反応混合物を濾過し、クロロホルムで洗浄し、減圧下濃縮乾固して、無
 色油状物 (10 mg) を得た。この油状物を逆相の高速液体カラムクロマトグラフ
 法 (溶出液: 10 mM リン酸二水素カリウム-アセトニトリル混液[1:1]) により精
 製した。溶出するHPLC単一ピーク画分を合わせて減圧下濃縮し、クロロホルムで
 抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで
 乾燥後、減圧下濃縮乾固し、無色結晶の標記化合物 (3 mg, 21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14(3H, s, C16 or C17-Me),

1.26(3H, s, C16 or C17-Me), 1.33(9H, s, t-Bu),

1.67(3H, s, C19-Me), 1.85-1.92(1H, m, C6-H),
 1.88(3H, s, C18-Me), 2.22-2.35(2H, m, C14-H),
 2.38(3H, s, C4-OAc), 2.49-2.58(1H, m, C6-H),
 2.80-3.05(4H, m), 3.38-3.71(4H, m),
 3.80(1H, d, J=7Hz, C3-H), 4.17(1H, d, J=8Hz, C20-H),
 4.30(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.44(1H, dd, J=7, 11Hz, C7-H),
 4.63(1H, s, C2'-H), 4.96(1H, d, J=8Hz, C5-H), 5.27(1H, m),
 5.42(1H, d, J=10Hz, C3'-H), 5.66(1H, d, J=7Hz, C2-H),
 6.25(1H, t, J=8Hz, C13-H), 6.27(1H, s, C10-H),
 7.30-7.45(5H, m, ArH), 7.47-7.53(2H, m, ArH),
 7.59-7.64(1H, m, ArH), 8.09-8.13(2H, m, ArH).

SI-MS m/z:920[M+H]⁺

実施例 37

10-0-(4-メチルピペラジノカルボニル)-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチル
 バッカチンIII (化合物 37)

4-メチルピペラジノカルボニルクロリド (28 mg, 0.17 mmol) を用い、実施例
 4と同様に反応、後処理して、無色結晶の標記化合物 (83 mg, 70 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.54-0.66(6H, m, Si-CH₂×3),

0.93(9H, t, J=8Hz, -Me×3), 1.05(3H, s, C-16 or C17-Me),
 1.17(3H, s, C-16 or C17-Me), 1.68(3H, s, C19-Me),
 1.84-1.91(1H, m, C6-H), 2.25-2.30(2H, m, C14-H),
 2.26(3H, s, C18-Me), 2.29(3H, s, C4-OAc), 2.30-2.56(4H, m),
 2.35(3H, s, N-Me), 2.49-2.56(1H, m, C6-H), 3.41(1H, br-s),
 3.54(1H, br-s), 3.70(1H, br-s), 3.90(1H, br-s),
 3.90(1H, d, J=7Hz, C3-H), 4.15(1H, d, J=8Hz, C20-H),
 4.30(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.49(1H, dd, J=7, 11Hz, C7-H),

4.84(1H, m, C13-H), 4.96(1H, d, J=8Hz, C5-H),
 5.63(1H, d, J=7Hz, C2-H), 6.39(1H, s, C10-H),
 7.46-7.50(2H, m, ArH), 7.59-7.62(1H, m, ArH),
 8.11(2H, d, J=7Hz, ArH).

SI-MS : 785 [M+H]⁺

実施例 38

10-0-(4-メチルピペラジノカルボニル)-13-0-(4-フェニル-2-トリクロロメチル-5-オキサゾリジンカルボニル)-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 38)

実施例 37の化合物 (20 mg, 0.025 mmol) を用い、実施例 5と同様に反応、後処理して、無色油状の標記化合物 (24 mg, 90 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.54-0.61(6H, m, Si-CH₂×3),

0.92(9H, t, J=8Hz, -Me×3), 1.20(3H, s, C-16 or C17-Me),
 1.21(3H, s, C-16 or C17-Me), 1.65(3H, s, C19-Me), 1.72(1H, s),
 1.78(3H, s, C18-Me), 1.77-1.84(1H, m, C6-H), 2.11(3H, s, C4-OAc),
 2.11-2.14(2H, m, C14-H), 2.25-2.62(4H, m), 2.36 (3H, s, N-Me),
 2.48(1H, m, C6-H), 3.28(1H, t, J=6Hz, -NH-), 3.42(1H, br-s),
 3.53(1H, br-s), 3.66(1H, br-s), 3.77(1H, d, J=7Hz, C3-H),
 3.90(1H, br-H), 4.09(1H, d, J=8Hz, C20-H),
 4.23(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.44(1H, dd, J=7, 11Hz, C7-H),
 4.67-4.69(1H, m), 4.74-4.78(1H, m), 4.86(1H, d, J=8Hz, C5-H),
 5.52(1H, d, J=6Hz), 5.65(1H, d, J=7Hz, C2-H),
 6.29(1H, t, J=8Hz, C13-H), 6.38(1H, s, C10-H),
 7.39-7.42(3H, m, ArH), 7.50-7.57(4H, m, ArH),
 7.63-7.67(1H, m, ArH), 8.04(2H, d, J=7Hz, ArH).

実施例 39

13-0-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピ
 オニル]-10-0-(4-メチルピペラジノカルボニル)-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 39)

実施例 38の化合物 (20 mg, 0.019 mmol) を用い、実施例 6と同様に反応、後処理して、無色結晶の標記化合物 (5 mg, 23%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14(3H, s, C-16 or C17-Me),

1.27(3H, s, C-16 or C17-Me), 1.33(9H, s, t-Bu),

1.67(3H, s, C19-Me), 1.85-1.92(1H, m, C6-H), 1.87(3H, s, C18-Me),

2.23-2.36(2H, m, C14-H), 2.38(3H, s, C4-OAc),

2.40(3H, br-s, N-CH₃), 2.50-2.59(5H, m), 3.11(1H, br-s),

3.47-3.79(4H, m), 3.80(1H, d, J=7Hz, C3-H),

4.17(1H, d, J=9Hz, C20-H), 4.30(1H, d, J=9Hz, C20-H),

4.44(1H, dd, J=7, 11Hz, C7-H), 4.63(1H, br-s, C2'-H),

4.97(1H, d, J=8Hz, C5-H), 5.27(1H, s), 5.36(1H, d, J=10Hz, C3'-H),

5.66(1H, d, J=7Hz, C2-H), 6.26(1H, t, J=8Hz, C13-H),

6.27(1H, s, C10-H), 7.32-7.43(5H, m, ArH), 7.48-7.52(2H, m, ArH),

7.60-7.63(1H, m, ArH), 8.11(2H, d, J=7Hz, ArH).

SI-MS m/z : 934 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 40

10-0-(4-エチルピペラジノカルボニル)-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチル
 バッカチンIII (化合物 40)

4-エチルピペラジノカルボニルクロリド (30 mg, 0.17 mmol) を用い、実施例
 4と同様に反応、後処理して、無色結晶の標記化合物 (80 mg, 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.54-0.64(6H, m, Si-CH₂×3),

0.93(9H, t, J=8Hz, -Me×3), 1.04(3H, s, C16 or C17-Me),

1.11(3H, t, J=7Hz, ethyl-Me), 1.17(3H, s, C16 or C17-Me),

1.68(3H, s, C19-Me), 1.84-1.90(1H, m, C6-H), 2.21-2.34(4H, m),
 2.25(3H, s, C18-Me), 2.28(3H, s, C4-OAc),
 2.45(2H, q, J=7Hz, N-CH₂), 2.50-2.60(3H, m), 3.38(1H, br-s),
 3.51(1H, br-s), 3.68(1H, br-s), 3.90(1H, br-s),
 3.90(1H, d, J=7Hz, C3-H), 4.15(1H, d, J=8Hz, C20-H),
 4.30(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.49(1H, dd, J=7, 11Hz, C7-H),
 4.83(1H, m, C13-H), 4.96(1H, d, J=9Hz, C5-H),
 5.63(1H, d, J=7Hz, C2-H), 6.39(1H, s, C10-H),
 7.45-7.49(2H, m, ArH), 7.58-7.62(1H, m, ArH),
 8.11(2H, d, J=7Hz, ArH).

SI-MS m/z : 799 [M+H]⁺

実施例 41

10-0-(4-エチルピペラジノカルボニル)-13-0-(4-フェニル-2-トリクロロメチル-5-オキサゾリジンカルボニル)-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 41)

実施例 40の化合物 (20 mg, 0.025 mmol) を用い、実施例 5と同様に反応、後処理して、無色結晶の標記化合物 (25mg, 91%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.54-0.61(6H, m, Si-CH₂×3),

0.92(9H, t, J=8Hz, -Me×3), 1.11(3H, t, J=7Hz, ethyl-Me),
 1.20(3H, s, C16 or C17-Me), 1.21(3H, s, C16 or C17-Me),
 1.65(3H, s, C19-Me), 1.78(3H, s, C18-Me), 1.80-1.88(1H, m, C6-H),
 2.12(3H, s, C4-OAc), 2.14(2H, m), 2.25-2.60(5H, m),
 2.45(2H, q, J=7Hz, N-CH₂),
 3.27(1H, t, J=6Hz, -NH-), 3.40(1H, br-s), 3.50(1H, br-s),
 3.66(1H, br-s), 3.77(1H, d, J=7Hz, C3-H), 3.87(1H, br-H),
 4.09(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.23(1H, d, J=8Hz, C20-H),

4.44(1H, dd, J=7, 10Hz, C7-H), 4.67-4.69(1H, m), 4.74-4.78(1H, m),
 4.87(1H, d, J=8Hz, C5-H), 5.52(1H, d, J=6Hz),
 5.65(1H, d, J=7Hz, C2-H), 6.29(1H, t, J=11Hz, C13-H),
 6.38(1H, s, C10-H), 7.35-7.45(3H, m, ArH), 7.49-7.57(4H, m, ArH),
 7.63-7.65(1H, m, ArH), 8.04(2H, d, J=7Hz, ArH).

実施例 42

13-0-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピ
 オニル]-10-0-(4-エチルピペラジノカルボニル)-10-デアセチルバッカチンIII (
 化合物 42)

実施例 41の化合物 (20 mg, 0.019 mmol) を用い、実施例 6と同様に反応、後
 処理して、無色結晶の標記化合物 (5 mg, 30%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11(3H, t, J=7Hz, ethyl-Me),

1.14(3H, s, C16 or C17-Me), 1.26(3H, s, C16 or C17-Me),
 1.33(9H, s, t-Bu), 1.67(3H, s, C19-Me), 1.85-1.91(1H, m, C6-H),
 1.87(3H, s, C18-Me), 2.22-2.35(2H, m, C14-H), 2.37(3H, s, C4-OAc),
 3.17(1H, br-s), 2.50-2.57(7H, m), 3.47-3.79(4H, m),
 3.80(1H, d, J=7Hz, C3-H), 4.17(1H, d, J=8Hz, C20-H),
 4.30(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.44(1H, dd, J=7Hz, 11Hz, C7-H),
 4.63(1H, br-s, C2'-H), 4.96(1H, d, J=8Hz, C5-H), 5.27(1H, s),
 5.36(1H, d, J=9Hz, C3'-H), 5.66(1H, d, J=7Hz, C2-H),
 6.25(1H, t, J=8Hz, C13-H), 6.26(1H, s, C10-H),
 7.32-7.42(5H, m, ArH), 7.48-7.52(2H, m, ArH),
 7.60-7.63(1H, m, ArH), 8.11(2H, d, J=7Hz, ArH).

SI-MS m/z : 948 [M+H]⁺

実施例 43

10-0-[4-(イソプロピルアミノカルボニルメチル)ピペラジノカルボニル]-7-0-

トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 43)

4-(イソプロピルアミノカルボニルメチル)ピペラジノカルボニルクロリド (42 mg, 0.17 mmol) を用い、実施例 4と同様に反応、後処理して、無色結晶の標記化合物 (83 mg, 70 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.59(6H, dq, $J=3\text{Hz}$, 8Hz, $\text{Si-CH}_2 \times 3$),
 0.93(9H, t, $J=8\text{Hz}$, $-\text{Me} \times 3$), 1.05(3H, s, C16 or C17-Me),
 1.17(6H, s, C16 or C17-H, isopropyl-Me),
 1.19(3H, s, isopropyl-Me), 1.68(3H, s, C19-Me),
 1.84-1.90(1H, m, C6-H), 2.25(3H, s, C18-Me), 2.29(3H, s, C4-OAc),
 2.29(2H, m, C14-H), 2.43-2.60(5H, m), 3.00(2H, d, $J=3\text{Hz}$),
 3.45(1H, m), 3.59(2H, m), 3.87(1H, m), 3.89(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C3-H),
 4.08-4.15(1H, m, isopropyl-CH), 4.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C20-H),
 4.30(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C20-H), 4.49(1H, dd, $J=7, 11\text{Hz}$, C7-H),
 4.84(1H, m, C13-H), 4.96(1H, d, $J=9\text{Hz}$, C5-H),
 5.63(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C2-H), 6.39(1H, s, C10-H), 6.88(1H, d, $J=9\text{Hz}$),
 7.46-7.50(2H, m, ArH), 7.59-7.62(1H, m, ArH),
 8.11(2H, d, $J=7\text{Hz}$, ArH).

SI-MS m/z : 870 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 44

10-0-[4-(イソプロピルアミノカルボニルメチル)ピペラジノカルボニル]-13-0-(4-フェニル-2-トリクロロメチル-5-オキサゾリジンカルボニル)-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 44)

実施例 43の化合物 (22 mg, 0.025 mmol) を用い、実施例 5と同様に反応、後処理して、無色結晶の標記化合物 (28 mg, 97 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.59(6H, m, $\text{Si-CH}_2 \times 3$), 0.92(9H, t, $J=8\text{Hz}$, $-\text{Me} \times 3$),
 1.17(3H, s), 1.19(6H, s), 1.21(3H, s), 1.65(3H, s, C19-Me),

1.76(3H, s, C18-Me), 1.79-1.88(1H, m, C6-H), 2.10(3H, s, C4-OAc),
 2.13(2H, m, C14-H), 2.45-2.52(1H, m, C6-H), 2.56(4H, br-s),
 3.01(2H, d, J=3Hz), 3.31(1H, t, J=6Hz, -NH-), 3.45(1H, br-s),
 3.59(2H, br-s), 3.76(1H, d, J=7Hz, C3-H), 3.83(1H, br-H),
 4.09(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.07-4.13(1H, m, isopropyl-CH),
 4.23(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.44(1H, dd, J=7, 11Hz, C7-H),
 4.67-4.69(1H, m), 4.74-4.77(1H, m), 4.86(1H, d, J=8Hz, C5-H),
 5.52(1H, d, J=6Hz), 5.65(1H, d, J=7Hz, C2-H),
 6.29(1H, t, J=8Hz, C13-H), 6.38(1H, s, C10-H),
 6.87-6.89(1H, d, J=8Hz), 7.37-7.42(3H, m, ArH),
 7.50-7.57(4H, m, ArH), 7.64-7.67(1H, m, ArH),
 8.04(2H, d, J=7Hz, ArH).

実施例 45

13-0-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピ
 オニル]-10-0-[4-(イソプロピルアミノカルボニルメチル)ピペラジノカルボニ
 ル]-10-デアセチルバッカチン[III (化合物 45)]

実施例 44の化合物 (22 mg, 0.019 mmol) を用い、実施例 6と同様に反応、後
 処理して、無色結晶の標記化合物 (3 mg, 15%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14(3H, s, C16 or C17-Me),

1.18(3H, s, isopropyl-Me), 1.20(3H, s, isopropyl-Me),
 1.26(3H, s, C16 or C17-Me), 1.33(9H, s, t-Bu),
 1.67(3H, s, C19-Me), 1.85-1.91(1H, m, C6-H), 1.88(3H, s, C18-Me),
 2.30(2H, m, C14-H), 2.38(3H, s, C4-OAc), 2.45-2.75(5H, m),
 3.06(3H, s), 3.47-3.70(4H, m), 3.79(1H, d, J=7Hz, C3-H),
 4.11(1H, m, isopropyl-CH), 4.17(1H, d, J=8Hz, C20-H),
 4.30(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.44(1H, dd, J=7, 11Hz, C7-H),

4.63(1H, br-s, C2'-H), 4.96(1H, d, J=8Hz, C5-H), 5.27(1H, m),
 5.37(1H, d, J=9Hz, C3'-H), 5.66(1H, d, J=7Hz, C2-H),
 6.25(1H, t, J=8Hz, C13-H), 6.27(1H, s, C10-H), 6.88(1H, br-s),
 7.26-7.41(5H, m, ArH), 7.48-7.52(2H, m, ArH),
 7.60-7.62(1H, m, ArH), 8.11(2H, d, J=7Hz, ArH).
 SI-MS m/z : 1019 [M+H]⁺

実施例 46

10-0-[3- {4-(イソプロピルアミノカルボニルメチル)ピペラジノカルボニル}
 プロピオニル]-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物
 46)

1) 3-[4-(イソプロピルアミノカルボニルメチル)ピペラジノカルボニル]プロピ
 オン酸 (0.33 g, 1.2 mmol) とDCC (309 mg, 1.5 mmol) 及び4-ニトロチオフェ
 ノール (0.23 g, 1.5 mmol) から実施例 17, 1) と同様に反応、後処理して、S-
 4-ニトロフェニル 3-[4-(イソプロピルアミノカルボニルメチル)ピペラジノカ
 ルボニル]プロパンチオエート (0.41 g, 81 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15(6H, d, J=7Hz), 2.49(4H, m),
 2.70(2H, t, J=6Hz), 2.97(2H, s), 3.06(2H, t, J=7Hz),
 3.48(2H, t, J=5Hz), 3.62(2H, t, J=5Hz), 4.08(1H, m), 6.74(1H, s),
 7.60(2H, d, J=9Hz), 8.21(2H, d, J=9Hz).

2) 7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (66 mg, 0.16 mmol) と
 n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (0.14 mmol) 及び上記チオエステル (59 mg,
 0.14 mmol) から実施例 17, 2) と同様に反応、後処理して、標記化合物 (89 mg,
 97%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.58(6H, m), 0.92(9H, t, J=8Hz), 1.04(3H, s),
 1.17(3H, s), 1.18(6H, d, J=7Hz), 1.68(3H, s), 1.87(1H, m),
 2.18(3H, s), 2.29(3H, s), 2.50-2.95(9H, m), 3.00(2H, s),

3.61(4H, m), 3.80(1H, d, J=7Hz, C3-H), 4.11(1H, m),
 4.14(1H, d, J=9Hz, C20-H), 4.30(1H, d, J=8Hz, C20-H),
 4.48(1H, dd, J=10, 7Hz, C7-H), 4.85(1H, s, C13-H),
 4.90(1H, d, J=8Hz, C5-H), 5.63(1H, d, J=7Hz, C2-H),
 6.45(1H, s, C10-H), 6.81(1H, s), 7.48(2H, t, J=8Hz),
 7.60(1H, t, J=7Hz), 8.11(2H, d, J=7Hz).

実施例 47

13-0-(3-ベンジルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボニル)-10-0-[3-{4-(イソプロピルアミノカルボニルメチル)ピペラジノカルボニル}プロピオニル]-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチン III (化合物 47)

実施例 46の化合物 (85 mg, 0.09 mmol) をトルエンに溶かし、3-ベンジルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボン酸 (164 mg, 0.47 mmol)、DCC (97 mg, 0.47 mmol) 及びDMAP (5 mg) を加え室温で2日間攪拌した。実施例 18と同様に後処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフ法 (クロロホルム-メタノール混液[97:3]) により精製して、標記化合物 (113 mg, 99%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.55(6H, m), 0.91(9H, t, J=8Hz), 1.18(6H, d, J=7Hz),
 1.19(3H, s), 1.26(3H, s), 1.65(3H, s), 1.77(3H, s), 1.82(3H, s),
 1.90(3H, s), 2.04(3H, s), 2.18(3H, s), 1.60-2.20(4H, m),
 2.69(4H, m), 2.70(2H, m), 2.82(2H, m), 3.00(2H, s), 3.60(4H, m),
 3.78(1H, d, J=7Hz, C3-H), 4.09(1H, m), 4.10(1H, d, J=8Hz, C20-H),
 4.24(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.44(1H, dd, J=10, 7Hz, C7-H),
 4.51(1H, d, J=6Hz), 4.55(1H, s), 4.87(1H, d, J=9Hz, C5-H),
 4.80-5.10(2H, br), 5.55(1H, s), 5.64(1H, d, J=7Hz, C2-H),
 6.22(1H, t, J=8Hz, C13-H), 6.42(1H, s, C10-H), 6.76(1H, br).

6.85(1H, br), 7.21-7.46(9H, m), 7.48(2H, t, J=7Hz),

7.62(1H, t, J=7Hz), 8.04(2H, d, J=7Hz).

実施例 48

13-O-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-10-O-[3-{4-(イソプロピルアミノカルボニルメチル)ピペラジノカルボニル}プロピオニル]-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 48)

実施例 47の化合物 (85 mg, 0.067 mmol) をエタノール (8 ml) に溶かし、0.1 N塩酸 (8 ml) を加え室温で23時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、残留物にメタノール (5 ml)、水 (0.5 ml) 及び10%パラジウム炭素 (18 mg) を加え水素ガス雰囲気下、常温常圧で2 時間攪拌した。反応混合物をセライトを敷き詰めたグラスフィルターで濾過し、濾液を濃縮した後、残留物に塩化メチレン (10 ml) を加え溶解させ、S-tert-ブトキシカルボニル-4, 6-ジメチル-2-メルカプトピリミジン (19 mg, 0.08 mmol) 及びトリエチルアミン (8 mg, 0.08 mmol) を加え室温で23時間、さらに40°Cで6 日間攪拌した。実施例 19と同様に後処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフ法 (クロロホルム-メタノール混液[97:3]) により粗精製した。さらに逆相の高速液体カラムクロマトグラフ法 (溶出液: 10 mM リン酸二水素カリウム-アセトニトリル[1:1]) により精製して、標記化合物 (24 mg, 33 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12(3H, s), 1.20(6H, br), 1.24(3H, s), 1.31(9H, s), 1.65(3H, s), 1.83(3H, s), 2.35(3H, s), 2.23-3.20(10H, br), 3.24-3.75(5H, br), 3.79(1H, d, J=7Hz, C3-H), 4.10(1H, m), 4.14(1H, d, J=9Hz, C20-H), 4.28(1H, d, J=9Hz, C20-H), 4.36(1H, br, C7-H), 4.69(1H, s, C2'-H), 4.93(1H, d, J=8Hz, C5-H), 5.24(1H, br), 5.35(1H, d, J=10Hz, C3'-H),

5.65(1H, d, J=7Hz, C2-H), 6.21(1H, br, C13-H), 6.28(1H, s, C10-H),
6.79(1H, s), 7.35(5H, m), 7.48(2H, t, J=8Hz), 7.59(1H, t, J=7Hz),
8.09(2H, d, J=7Hz).

SI-MS m/z : 1075 [M+H]⁺

実施例 49

10-0-[{4-(イソプロピルアミノカルボニルメチル)ピペラジノカルボニルオキシ} アセチル]-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 49)

1) [4-(イソプロピルアミノカルボニルメチル)ピペラジノカルボニルオキシ]酢酸 (170 mg, 0.6 mmol) と DCC (0.17 g, 0.8 mmol) 及び 4-ニトロチオフェノール (0.17 g, 0.8 mmol) から実施例 17, 1) と同様に反応、後処理して、S-4-ニトロフェニル [4-(イソプロピルアミノカルボニルメチル)ピペラジノカルボニルオキシ]メタンチオエート (187 mg, 73%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.17(6H, d, J=7Hz), 2.57(4H, t, J=5Hz), 3.02(2H, s),
3.63(4H, d, J=16Hz), 4.11(1H, m), 4.96(2H, s), 6.80(1H, s),
7.61(2H, d, J=9Hz), 8.27(2H, d, J=9Hz).

2) 7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチンIII (135 mg, 0.2 mmol) と n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (0.24 mmol) 及び上記チオエステル (134 mg, 0.32 mmol) から実施例 17, 2) と同様に反応、後処理して、標記化合物 (0.16 g, 100 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.59(6H, m), 0.92(9H, t, J=8Hz), 1.04(3H, s),
1.16(3H, s), 1.18(6H, d, J=7Hz), 1.68(3H, s), 1.91(1H, m),
2.10(1H, m), 2.17(3H, s), 2.28(3H, s), 2.51(5H, m), 3.00(2H, s),
3.59(4H, m), 3.86(1H, d, J=7Hz, C3-H), 4.10(1H, m),
4.14(1H, d, J=9Hz, C20-H), 4.30(1H, d, J=8Hz, C20-H),
4.49(1H, dd, J=10, 7Hz, C7-H), 4.76(2H, m), 4.83(1H, s, C13-H).

4.95(1H, d, J=9Hz, C5-H), 5.62(1H, d, J=7Hz, C2-H),
 6.48(1H, s, C10-H), 6.83(1H, s), 7.48(2H, t, J=8Hz),
 7.61(1H, t, J=7Hz), 8.10(2H, d, J=7Hz).

実施例 50

13-0-(3-ベンジルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボニル)-10-[{4-(イソプロピルアミノカルボニルメチル)ピペラジノカルボニルオキシ} アセチル]-7-0-トリエチルシリル-10-デアセチルバッカチン III (化合物 50)

実施例 49の化合物 (155 mg, 0.17 mmol) と3-ベンジルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボン酸 (131 mg, 0.37 mmol)、DCC (76 mg, 0.37 mmol) 及びDMAP (5 mg) から実施例 18と同様に反応、後処理して、標記化合物 (200 mg, 93%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.56(6H, q, J=8Hz), 0.91(9H, t, J=7Hz),
 1.19(12H, s), 1.69(3H, s), 1.77(3H, s), 1.82(3H, s), 1.91(3H, s),
 2.06(3H, s), 1.60-2.20(4H, m), 1.55-2.10(4H, m),
 2.16(2H, d, J=9Hz), 2.52(4H, m, br), 3.00(2H, s), 3.59(4H, m),
 3.77(1H, d, J=7Hz, C3-H), 4.08(1H, m), 4.10(1H, d, J=9Hz, C20-H),
 4.25(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.45(1H, dd, J=10, 6Hz, C7-H),
 4.51(1H, d, J=6Hz), 4.87(1H, d, J=8Hz, C5-H),
 4.75-4.97(4H, m, br), 5.25(1H, s), 5.64(1H, d, J=7Hz, C2-H),
 6.22(1H, t, J=9Hz, C13-H), 6.45(1H, s, C10-H), 6.77(1H, br),
 6.80(1H, br), 7.23-7.47(9H, m), 7.50(2H, t, J=7Hz),
 7.63(1H, t, J=7Hz), 8.03(2H, d, J=7Hz).

実施例 51

13-0-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-10-0-[{4-(イソプロピルアミノカルボニルメチル)ピペラジノカルボニル

ルオキシ) アセチル]-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 51)

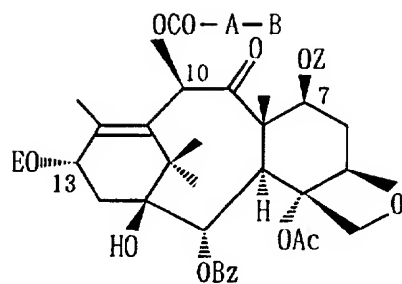
実施例 50の化合物 (72 mg, 0.057 mmol) をエタノール (6 ml) に溶かし、0.1 N塩酸 (6 ml) を加え室温で9 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し残留物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、残留物にメタノール (10 ml)、水 (1 ml) 及び10%パラジウム炭素 (30 mg) を加え水素ガス雰囲気下、常温常圧で6 時間攪拌した。反応混合物をセライトを敷き詰めたグラスフィルターで濾過し、濾液を濃縮した後、残留物に塩化メチレン (10 ml) を加え溶解させ、S-tert-ブトキシカルボニル-4, 6-ジメチル-2-メルカプトピリミジン (15 mg, 0.06 mmol) 及びトリエチルアミン (6 mg, 0.06 mmol) を加え室温で2 日間攪拌した。実施例 19と同様に後処理して、標記化合物 (11 mg, 18 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19(3H, s), 1.22(6H, br), 1.26(3H, s), 1.34(9H, s), 1.69(3H, s), 1.87(3H, s), 2.37(3H, s), 2.26-2.55(5H, m), 2.99(2H, s), 3.30-3.75(5H, br), 3.79(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C3-H), 4.16(1H, d, $J=9\text{Hz}$, C20-H) 4.09(1H, m), 4.30(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C20-H), 4.38(1H, br, C7-H), 4.62(1H, s, C2-H), 4.69-4.90(2H, br), 4.94(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C5-H), 5.26(1H, s), 5.35(1H, d, $J=10\text{Hz}$, C3'-H), 5.67(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C2-H), 6.22(1H, t, $J=9\text{Hz}$, C13-H), 6.37(1H, s, C10-H), 6.82(1H, br), 7.38(5H, m), 7.50(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.61(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 8.11(2H, d, $J=7\text{Hz}$).

SI-MS m/z : 1077 $[\text{M}+\text{H}]^+$

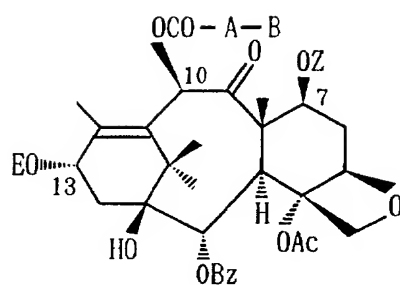
以上の実施例 1 ~ 51 で得た化合物を次の表 1 ~ 7 に示す。

表 1



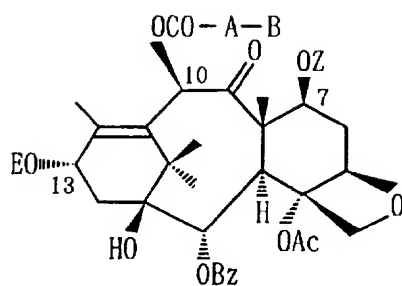
化合物番号	B-A-	E	Z
1		H	TES
2			TES
4		H	TES
5			TES
7		H	TES
8			TES

表 2



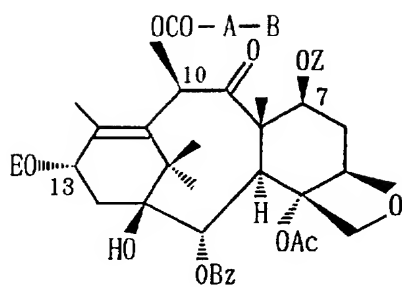
化合物番号	B-A-	E	Z
10		H	TES
11			TES
13		H	TES
14			TES
17		H	TES
18			TES

表 3



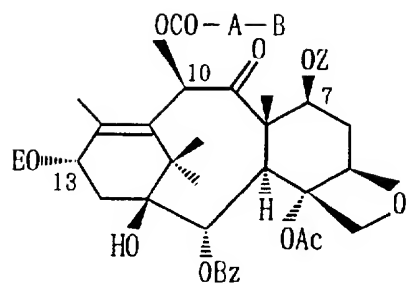
化合物番号	B-A-	E	Z
20		H	TES
21			TES
23		H	TES
24			TES
26		H	TES
27			TES

表 4



化合物番号	B-A-	E	Z
29		H	TES
30			TES
33		H	TES
34			TES
37		H	TES
38			TES

表 5



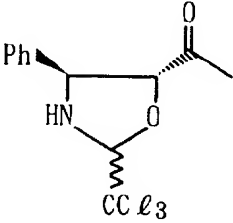
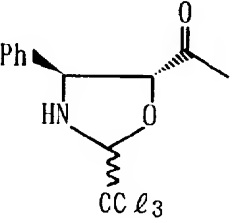
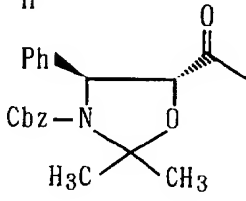
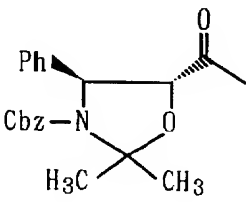
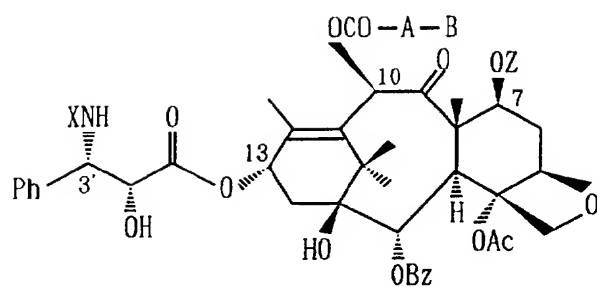
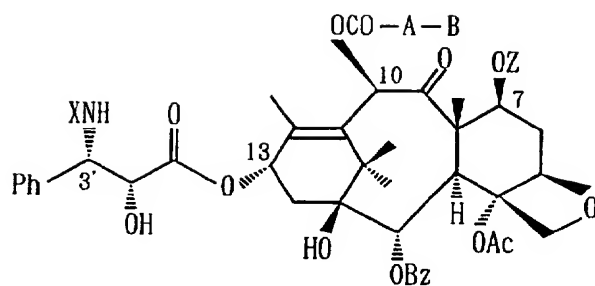
化合物番号	B-A-	E	Z
40	$\text{H}_5\text{C}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N}-$	H	TES
41	$\text{H}_5\text{C}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N}-$		TES
43	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagup \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} \text{CHNHCOCH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N}-$	H	TES
44	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagup \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} \text{CHNHCOCH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N}-$		TES
46	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagup \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} \text{CHNHCOCH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{NCOCH}_2\text{CH}_2-$	H	TES
47	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagup \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} \text{CHNHCOCH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{NCOCH}_2\text{CH}_2-$		TES
49	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagup \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} \text{CHNHCOCH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{NCOOCH}_2-$	H	TES
50	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagup \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} \text{CHNHCOCH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{NCOOCH}_2-$		TES

表 6



化合物番号	B-A-	X	Z
3		Boc	H
6		Boc	H
9		Boc	H
12		Boc	H
15		Boc	H
16		Bz	H
19		Boc	H
22		Boc	H
25		Boc	H

表 7



化合物番号	B-A-	X	Z
28		Boc	H
31		Boc	H
32		Bz	H
35		Boc	H
36		Boc	H
39		Boc	H
42		Boc	H
45		Boc	H
48		Boc	H
51		Boc	H

参考例 1

13-0-(3-ベンジルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボニル)-7-0-トリエチルシリルバッカチンIII (化合物52)

7-0-トリエチルシリルバッカチンIII (1.39 g, 1.99 mmol)、ジメチルアミノピリジン (DMAP, 122 mg, 1.00 mmol) 及びジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC, 1.31 g, 6.37 mmol) の混合物に、3-ベンジルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボン酸 (2.12 g, 5.96 mmol) の乾燥トルエン溶液 (140 ml) を加え、アルゴンガス雰囲気下80°Cで2 時間攪拌した。不溶物をセライトパッドを用いて濾去し、濾液部を減圧下に乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法 (クロロホルム- n-ヘキサン混液 [1:1→2:1]) により精製し、無色粉末の標記化合物 (1.79 g, 87%) を得た。

IR (KBr): 3480, 2950, 1715, 1240 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.51-0.65(6H, m, $\text{Si-CH}_2\text{X}_3$),

0.92(9H, t, $J=8\text{Hz}$, $\text{Si-CH}_2\text{CH}_3 \times 3$), 1.19(3H, s, C-16 or C-17),

1.22(3H, s, C-16 or C-17), 1.66(3H, s, C-19), 1.70(1H, s, C-1:OH),

1.78(3H, br-s, oxazolidine- CH_3), 1.83(3H, br-s, oxazolidine- CH_3),

1.81-1.90(1H, m, C-6a), 1.90(3H, s, C-10:OCOCH $_3$),

2.05(3H, d, $J=1\text{Hz}$, C-18), 2.12-2.22(2H, m, C-14),

2.18(3H, s, C-4:OCOCH $_3$), 2.45-2.55(1H, m, C-6b),

3.78(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C-3), 4.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C-20a),

4.24(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C-20b), 4.45(1H, dd, $J=7, 11\text{Hz}$, C-7),

4.51(1H, d, $J=6\text{Hz}$, oxazolidine-C-4 or C-5),

4.80-5.12(2H, br, $\text{Ph-CH}_2\text{O}$), 4.88(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$, C-5),

5.23(1H, br-d, $J=6\text{Hz}$, oxazolidine-C-4 or C-5),

5.65(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C-2), 6.22(1H, br-t, $J=9\text{Hz}$, C-13),

6.44(1H, s, C-10), 6.67-6.90(1H, br, Ph), 7.08-7.68(7H, m, Ph),

8.04(2H, dd, J=1, 8Hz, Ph(o)).

実施例52

13-0-[3-(4-ジメチルアミノピペリジノカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-7-0-トリエチルシリルバッカチンIII (化合物53)

参考例 1の化合物 (100 mg, 0.096 mmol) をメタノール (10 ml) と水 (1 ml) の混液に溶解し、これに10%パラジウム炭素 (50 mg) を加え、水素ガス雰囲気下室温で1.5 時間激しく攪拌した。原料の消失を薄層クロマトグラフで確認後、触媒をセライトパッドを用いて濾去し、濾液をモレキュラシーブ3 Aで乾燥した。モレキュラシーブを濾去し、減圧下に乾固、乾燥 (40-50 °C) して無色粉末の13-0-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル)-7-0-トリエチルシリルバッカチンIIIを得た。この粗生成物は精製することなく次の反応に使用した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.50-0.64(6H, m, Si-CH₂×3),

0.92(9H, t, J=8Hz, Si-CH₂CH₃×3), 1.18(3H, s, C-16 or C-17),

1.22(3H, s, C-16 or C-17), 1.67(3H, s, C-19),

1.81-1.93(1H, m, C-6a), 2.02(3H, s, C-18),

2.18(3H, s, C-10:OCOCH₃), 2.25(3H, s, C-4:OCOCH₃),

2.45-2.58(1H, m, C-6b), 3.77(1H, d, J=7Hz, C-3),

4.13(1H, d, J=8Hz, C-20a), 4.27(1H, d, J=8Hz, C-20b),

4.32(2H, m, C-2' and C-3'), 4.44(1H, dd, J=7, 11Hz, C-7),

4.91(1H, d, J=8Hz, C-5), 5.64(1H, d, J=7Hz, C-2),

6.12(1H, br-t, J=10Hz, C-13), 6.44(1H, s, C-10),

7.22-7.68(8H, m, C-3'-Ph and C-2-Bz(m, p)),

8.06(2H, dd, J=2, 9Hz, C-2-Bz(o)).

上記反応で得られた化合物を乾燥ピリジン (10 ml) に溶解し、これに 4-ジメチルアミノピペリジノカルボニルクロリド (22 mg, 0.12 mmol) を加え室温で20-24 時間攪拌した。溶媒を低温 (ca. 30°C) で減圧下に留去し、残留物をクロロ

ホルムに溶解して 7%炭酸水素ナトリウム水溶液次いで飽和食塩水で洗浄した。クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に乾固して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法（クロロホルム-メタノール混液[9:1]）により精製し、淡黄色粉末の標記化合物（14 mg, 14 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.50-0.66(6H, m, Si-CH₂×3),

0.93(9H, t, J=8Hz, Si-CH₂CH₃×3), 1.10-1.35(2H, m),

1.24(3H, s, C-16 or C-17), 1.25(3H, s, C-16 or C-17),

1.65-1.75(1H, br), 1.71(3H, s, C-19), 1.81-2.21(4H, m),

1.98(3H, d, J=1Hz, C-18), 2.10(6H, br-s, -N(CH₃)₂),

2.18(3H, s, C-10:OCOCH₃), 2.27-2.58(4H, m),

2.52(3H, s, C-4:OCOCH₃), 2.85(1H, br-t, J=13Hz),

3.74(1H, br-d, J=13Hz), 3.80(1H, d, J=7Hz, C-3),

3.99(1H, br-d, J=13Hz), 4.26(1H, d, J=9Hz, C-20a),

4.31(1H, d, J=9Hz, C-20b), 4.47(1H, dd, J=7, 11Hz, C-7),

4.76(1H, d, J=3Hz, C-2'), 4.92(1H, dd, J=2, 10Hz, C-5),

5.49(1H, br-d, J=9Hz, CONH), 5.56(1H, dd, J=3, 9Hz, C-3'),

5.69(1H, d, J=7Hz, C-2), 6.39(1H, br-t, J=9Hz, C-13),

6.42(1H, s, C-10), 7.27-7.60(8H, m, C-3'-Ph and C-2-Bz(m, p)),

8.15(2H, dd, J=2, 9Hz, C-2-Bz(o)).

実施例53

13-O-[3-(4-ジメチルアミノピペリジノカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]パッカチンIII（化合物54）

実施例52の化合物（14 mg, 0.014 mmol）をエタノール（1.4 ml）に溶解し、0 °Cで攪拌しながらこれに0.1 N塩酸（1.4 ml）を加え4日間攪拌した。反応混合物にクロロホルム及び7 %炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。クロロホルム層を分取し、飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下

に乾固し粗生成物を得た。粗生成物を逆相の高速液体カラムクロマトグラフ法（溶出液：10 mM リン酸二水素カリウム-アセトニトリル混液[7:4]、検出：225nm）により精製し、目的化合物の画分を集め、これにクロロホルム及び7 % 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。クロロホルム層を分取し、飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に乾固して無色固体の標記化合物（5 mg, 42%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10-1.35(2H, m), 1.24(3H, s, C-16 or C-17), 1.25(3H, s, C-16 or C-17), 1.50-1.72(1H, br), 1.69(3H, s, C-19), 1.79-2.60(8H, m), 1.86(3H, d, $J=1\text{Hz}$, C-18), 2.24(9H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ and C-10:OCOC CH_3), 2.50(3H, s, C-4:OCOC CH_3), 2.84(1H, br-t, $J=13\text{Hz}$), 3.78(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C-3), 3.82(1H, br-d, $J=13\text{Hz}$), 4.04(1H, br-d, $J=13\text{Hz}$), 4.25(1H, d, $J=9\text{Hz}$, C-20a), 4.31(1H, d, $J=9\text{Hz}$, C-20b), 4.42(1H, dd, $J=7, 11\text{Hz}$, C-7), 4.74(1H, d, $J=3\text{Hz}$, C-2'), 4.95(1H, dd, $J=2, 10\text{Hz}$, C-5), 5.53(1H, dd, $J=3, 9\text{Hz}$, C-3'), 5.58-5.72(1H, br, CONH), 5.68(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C-2), 6.27(1H, s, C-10), 6.39(1H, br-t, $J=9\text{Hz}$, C-13), 7.27-7.62(8H, m, C-3'-Ph and C-2-Bz (m, p)), 8.15(2H, dd, $J=2, 9\text{Hz}$, C-2-Bz(o)). SI-MS m/z : 904 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例54

13-0-[3-(4-ジプロピルアミノピペリジノカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-7-0-トリエチルシリルバッカチンIII（化合物55）

4-ジプロピルアミノピペリジノカルボニルクロリド（29 mg, 0.12 mmol）を用い、実施例52と同様に反応、後処理して無色固体の標記化合物（17 mg, 17 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.50-0.64(6H, m, Si- $\text{CH}_2 \times 3$),

0.81(6H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 2$),
 0.92(9H, t, $J=8\text{Hz}$, $\text{Si}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 3$), 1.13-1.50(7H, m),
 1.19(3H, s, C-16 or C-17), 1.23(3H, s, C-16 or C-17),
 1.65-1.78(1H, br), 1.69(3H, s, C-19), 1.83-1.97(1H, m),
 1.93(3H, d, $J=1\text{Hz}$, C-18), 2.13-2.82(9H, m),
 2.18(3H, s, C-10:OCOCH₃), 2.42(3H, s, C-4:OCOCH₃),
 3.79(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C-3), 3.86(1H, br-d, $J=13\text{Hz}$),
 3.97(1H, br-d, $J=13\text{Hz}$), 4.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C-20a),
 4.29(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C-20b), 4.45(1H, dd, $J=7, 11\text{Hz}$, C-7),
 4.70(1H, d, $J=3\text{Hz}$, C-2'), 4.91(1H, dd, $J=2, 10\text{Hz}$, C-5),
 5.37(1H, br-d, $J=9\text{Hz}$, CONH), 5.48(1H, dd, $J=3, 9\text{Hz}$, C-3'),
 5.68(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C-2), 6.22(1H, br-t, $J=9\text{Hz}$, C-13),
 6.42(1H, s, C-10), 7.27-7.63(8H, m, C-3'-Ph and C-2-Bz(m, p)),
 8.12(2H, dd, $J=2, 9\text{Hz}$, C-2-Bz(o)).

実施例55

13-0-[3-(4-ジプロピルアミノピペリジノカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]バツカチンIII (化合物56)

実施例54の化合物 (17 mg, 0.016 mmol) をエタノール (1.7 ml) に溶解し、0 °Cで攪拌しながらこれに0.1 N塩酸 (1.7 ml) を加え3日間攪拌した。実施例53と同様に後処理、精製して無色固体の標記化合物 (10 mg, 63 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.90(6H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 2$),

1.11(2H, br-s), 1.18-1.48(4H, m), 1.24(3H, s, C-16 or C-17),
 1.26(3H, s, C-16 or C-17), 1.50-2.15(7H, m), 1.68(3H, s, C-19),
 1.83(3H, s, C-18), 2.19-2.82(6H, m), 2.24(3H, s, C-10:OCOCH₃),
 2.44(3H, s, C-4:OCOCH₃), 3.78(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C-3),
 3.97-4.33(2H, br), 4.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C-20a),

4.30(1H, d, J=8Hz, C-20b), 4.41(1H, dd, J=7, 11Hz, C-7),
 4.68(1H, d, J=4Hz, C-2'), 4.95(1H, dd, J=2, 10Hz, C-5),
 5.46(1H, dd, J=4, 9Hz, C-3'), 5.66(1H, d, J=7Hz, C-2),
 6.26(1H, br-t, J=9Hz, C-13), 6.27(1H, s, C-10),
 7.24-7.65(8H, m, C-3'-Ph and C-2-Bz(m, p)),
 8.14(2H, dd, J=1, 8Hz, C-2-Bz(o)). SI-MS m/z : 960 [M+H]⁺

実施例56

13-O-[2-ヒドロキシ-3-フェニル-3-(4-ピペリジノピペリジノカルボニルアミノ)プロピオニル]-7-O-トリエチルシリルバッカチンIII (化合物57)

4-ピペリジノピペリジノカルボニルクロリド (PPC, 24 mg, 0.11 mmol) を用い、実施例52と同様に反応、後処理して黄色固体の標記化合物 (35 mg, 34 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.51-0.65(6H, m, Si-CH₂×3),
 0.92(9H, t, J=8Hz, Si-CH₂CH₃×3), 1.21(3H, s, C-16 or C-17),
 1.24(3H, s, C-16 or C-17),
 1.20-2.88(21H, m, pp, C-6a, C-6b and C-14), 1.70(3H, s, C-19),
 1.95(3H, s, C-18), 2.18(3H, s, C-10:OCOCH₃),
 2.45(3H, s, C-4:OCOCH₃), 3.79(1H, d, J=7Hz, C-3),
 3.84(1H, br-d, J=12Hz, pp), 4.00(1H, br-d, J=12Hz, pp),
 4.21(1H, d, J=8Hz, C-20a), 4.30(1H, d, J=8Hz, C-20b),
 4.46(1H, dd, J=7, 11Hz, C-7), 4.71(1H, d, J=3Hz, C-2'),
 4.92(1H, dd, J=1, 10Hz, C-5), 5.41(1H, br-d, J=9Hz, CONH),
 5.50(1H, dd, J=3, 9Hz, C-3'), 5.68(1H, d, J=7Hz, C-2),
 6.28(1H, br-t, J=9Hz, C-13), 6.42(1H, s, C-10),
 7.27-7.43(5H, m, C-3'-Ph), 7.47-7.63(3H, m, C-2-Bz(m, p)),
 8.12(2H, dd, J=2, 9Hz, C-2-Bz(o)).

実施例57

13-0-[2-ヒドロキシ-3-フェニル-3-(4-ピペリジノピペリジノカルボニルアミノ)プロピオニル]バッカチンIII (化合物58)

実施例56の化合物 (33 mg, 0.031 mmol) をエタノール (4 ml) に溶解し、0 °Cで攪拌しながらこれに0.1 N塩酸 (4 ml) を加え4 日間攪拌した。実施例53と同様に後処理、精製して淡黄色固体の標記化合物 (24 mg, 83 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11(3H, s, C-16 or C-17),

1.23(3H, s, C-16 or C-17),

1.20-2.83(21H, m, pp, C-6a, C-6b and C-14), 1.68(3H, s, C-19),

1.83(3H, s, C-18), 2.24(3H, s, C-10:OCOCH₃),

2.45(3H, s, C-4:OCOCH₃), 3.77(1H, d, J=7Hz, C-3),

3.97(1H, br-d, J=12Hz, pp), 4.11(1H, br-d, J=12Hz, pp),

4.20(1H, d, J=8Hz, C-20a), 4.30(1H, d, J=8Hz, C-20b),

4.40(1H, dd, J=7, 11Hz, C-7), 4.69(1H, d, J=3Hz, C-2'),

4.94(1H, dd, J=1, 10Hz, C-5), 5.46(1H, dd, J=3, 9Hz, C-3'),

5.65(1H, d, J=7Hz, C-2), 5.70-6.02(1H, br, CONH),

6.26(1H, s, C-10), 6.30(1H, br-t, J=9Hz, C-13),

7.25-7.43(5H, m, C-3'-Ph), 7.48-7.64(3H, m, C-2-Bz(m, p)),

8.13(2H, dd, J=2, 9Hz, C-2-Bz(o)).

SI-MS m/z : 944 [M+H]⁺

実施例58

13-0-[2-ヒドロキシ-3-フェニル-3-(4-ピロリジノピペリジノカルボニルアミノ)プロピオニル]-7-0-トリエチルシリルバッカチンIII (化合物59)

4-ピロリジノピペリジノカルボニルクロリド (25 mg, 0.12 mmol) を用い、実施例52と同様に反応、後処理して淡黄色固体の標記化合物 (15 mg, 15 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.50-0.65(6H, m, Si-CH₂×3),
 0.93(9H, t, J=8Hz, Si-CH₂CH₃×3), 1.18(3H, s, C-16 or C-17),
 1.22(3H, s, C-16 or C-17), 1.26(2H, br-s, pip),
 1.63-2.58(16H, m, pip, pyr, C-6a, C-6b and C-14),
 1.72(3H, s, C-19), 1.99(3H, d, J=1Hz, C-18),
 2.18(3H, s, C-10:OCOCH₃), 2.55(3H, s, C-4:OCOCH₃),
 2.88(1H, br-t, J=13Hz), 3.58-3.73(1H, br-m),
 3.79(1H, d, J=7Hz, C-3), 3.98-4.02(1H, br-m),
 4.28(1H, d, J=8Hz, C-20a), 4.31(1H, d, J=8Hz, C-20b),
 4.47(1H, dd, J=7, 11Hz, C-7), 4.77(1H, d, J=2Hz, C-2'),
 4.93(1H, dd, J=2, 10Hz, C-5), 5.43-5.56(1H, br, CONH),
 5.57(1H, dd, J=2, 9Hz, C-3'), 5.67(1H, d, J=7Hz, C-2),
 6.41(1H, br-t, J=9Hz, C-13), 6.41(1H, s, C-10),
 7.27-7.57(8H, m, C-3'-Ph and C-2-Bz(m, p)),
 8.15(2H, dd, J=2, 8Hz, C-2-Bz(o)).

実施例59

13-0-[2-ヒドロキシ-3-フェニル-3-(4-ピロリジノピペリジノカルボニルアミノ)プロピオニル]バッカチンIII (化合物60)

実施例58の化合物 (15 mg, 0.014 mmol) をエタノール (1.5 ml) に溶解し、0 °Cで攪拌しながらこれに0.1 N塩酸 (1.5 ml) を加え4 日間攪拌した。実施例53と同様に後処理、精製して無色固体の標記化合物 (9 mg, 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09(3H, s, C-16 or C-17),
 1.22(3H, s, C-16 or C-17), 1.25(2H, br-s, pip),
 1.40-2.95(17H, m, pip, pyr, C-6a, C-6b and C-14),
 1.68(3H, s, C-19), 1.85(3H, d, J=1Hz, C-18),
 2.23(3H, s, C-10:OCOCH₃), 2.48(3H, s, C-4:OCOCH₃),

- 3.77(1H, d, J=7Hz, C-3), 3.90-4.20(2H, br-m),
 4.23(1H, d, J=8Hz, C-20a), 4.29(1H, d, J=8Hz, C-20b),
 4.41(1H, dd, J=7, 11Hz, C-7), 4.71(1H, d, J=3Hz, C-2'),
 4.94(1H, dd, J=2, 10Hz, C-5), 5.51(1H, dd, J=3, 9Hz, C-3'),
 5.65(1H, d, J=7Hz, C-2), 6.26(1H, s, C-10),
 6.34(1H, br-t, J=9Hz, C-13),
 7.24-7.62(8H, m, C-3'-Ph and C-2-Bz(m, p)),
 8.14(2H, dd, J=2, 9Hz, C-2-Bz(o)).

SI-MS m/z : 930 [M+H]⁺

実施例60

13-0-[2-ヒドロキシ-3-(4-モルホリノピペリジノカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオニル]-7-0-トリエチルシリルバッカチンIII (化合物 61)

4-モルホリノピペリジノカルボニルクロリド (27 mg, 0.12 mmol) を用い、実施例52と同様に反応、後処理して黄色固体の標記化合物 (45 mg, 44 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.50-0.65(6H, m, Si-CH₂×3),

- 0.93(9H, t, J=8Hz, Si-CH₂CH₃×3), 1.10-1.40(3H, br-m, pp),
 1.20(3H, s, C-16 or C-17), 1.25(3H, s, C-16 or C-17),
 1.62-2.63(9H, m, pp, mor, C-6a, C-6b and C-14),
 1.70(3H, s, C-19), 1.96(3H, s, C-18), 2.18(3H, s, C-10:OCOCH₃),
 2.46(3H, s, C-4:OCOCH₃), 2.73-2.98(2H, m),
 3.58-3.86(5H, m, mor and pp), 3.79(1H, d, J=7Hz, C-3),
 3.97(1H, br-d, J=14Hz, pp), 4.21(1H, d, J=8Hz, C-20a),
 4.30(1H, d, J=8Hz, C-20b), 4.46(1H, dd, J=7, 11Hz, C-7),
 4.72(1H, d, J=3Hz, C-2'), 4.91(1H, dd, J=1, 9Hz, C-5),
 5.42(1H, d, J=9Hz, CONH), 5.51(1H, dd, J=3, 9Hz, C-3'),
 5.69(1H, d, J=7Hz, C-2), 6.29(1H, br-t, J=9Hz, C-13),

6.42(1H, s, C-10), 7.25-7.62(8H, m, C-3'-Ph and C-2-Bz(m, p)),
8.12(2H, dd, J=2, 9Hz, C-2-Bz(o)).

実施例61

13-0-[2-ヒドロキシ-3-(4-モルホリノピペリジノカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオニル]バックチンIII (化合物62)

実施例60の化合物 (45 mg, 0.042 mmol) をエタノール (4.5 ml) に溶解し、0 °Cで攪拌しながらこれに0.1 N塩酸 (4.5 ml) を加え2 日間攪拌した。実施例53と同様に後処理、精製して無色固体の標記化合物 (25 mg, 63 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.08-1.39(4H, br-m, pp), 1.16(3H, s, C-16 or C-17),
1.26(3H, s, C-16 or C-17), 1.68(3H, s, C-19), 1.80-1.93(2H, m),
1.84(3H, s, C-18), 2.05-2.64(7H, m, C-6a, C-6b, C-14, pp and mor),
2.24(3H, s, C-10:OCOCH₃), 2.46(3H, s, C-4:OCOCH₃),
2.78-2.98(2H, m), 3.58-3.75(4H, m, mor), 3.77(1H, d, J=7Hz, C-3),
3.80(1H, br-d, J=13Hz, pp), 3.96(1H, br-d, J=13Hz, pp),
4.22(1H, d, J=8Hz, C-20a), 4.30(1H, d, J=8Hz, C-20b),
4.41(1H, dd, J=7, 11Hz, C-7), 4.72(1H, d, J=3Hz, C-2'),
4.94(1H, dd, J=2, 10Hz, C-5), 5.42(1H, d, J=9Hz, CONH),
5.50(1H, dd, J=3, 9Hz, C-3'), 5.68(1H, d, J=7Hz, C-2),
6.28(1H, s, C-10), 6.33(1H, br-t, J=9Hz, C-13),
7.26-7.44(5H, m, C-3'-Ph), 7.47-7.63(3H, m, C-2-Bz(m, p)),
8.12(2H, dd, J=2, 9Hz, C-2-Bz(o)).

SI-MS m/z : 946 [M+H]⁺

実施例62

13-0-[2-ヒドロキシ-3-フェニル-3-{3-(4-ピペリジノピペリジノカルボニル)プロピオニルアミノ}プロピオニル]-7-0-トリエチルシリルバックチンIII (化合物63)

3-(4-ピペリジノピペリジノカルボニル)プロピオン酸 (29 mg, 0.12 mmol) を乾燥塩化メチレン (10 ml) に溶解し、これに DCC (26 mg, 0.13 mmol) を加え室温で 0.5 時間攪拌した。実施例 52 と同様に反応、後処理して製造した 13-0-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル)-7-0-トリエチルシリルバッカチン III の乾燥塩化メチレン (10 ml) 溶液に上記混合物、次いで炭酸水素ナトリウム (9 mg, 0.11 mmol) を加え室温で 21 時間攪拌した。不溶物を濾去し、減圧下に乾固して粗生成物を得た。粗生成物を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフ法 (溶出液: クロロホルム-メタノール混液 [9:1]、検出: 225 nm) 及び逆相の高速液体カラムクロマトグラフ法 (溶出液: 10 mM リン酸二水素カリウム-アセトニトリル混液 [2:5]、検出: 225 nm) により精製した。目的化合物を含む画分を集め、クロロホルム及び 7 % 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に乾固して淡黄色固体の標記化合物 (35 mg, 32 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.44-0.60 (6H, m, Si-CH₂×3),

0.87 (9H, t, J=8Hz, Si-CH₂CH₃×3), 1.00-3.00 (m), 3.40-4.00 (6H, m),

4.01 (1H, d, J=9Hz, C-20a), 4.05 (1H, d, J=9Hz, C-20b),

4.20 (4H, m), 4.46-4.55 (1H, m, C-7), 4.76 (1H, d, J=3Hz, C-2'),

4.92 (1H, d, J=9Hz, C-5), 5.27-5.39 (1H, m, C-3'),

5.45 (1H, d, J=7Hz, C-2), 5.77-5.87 (1H, m), 5.97 (1H, q-like, C-13),

6.29 (1H, s, C-10), 7.19-7.39 (5H, m), 7.55-7.72 (3H, m),

8.01 (1H, d, J=7Hz), 8.26 (1H, d, J=8Hz),

8.41 (1H, br-d, J=6Hz, CONH).

実施例 63

13-0-[2-ヒドロキシ-3-フェニル-3-{3-(4-ピペリジノピペリジノカルボニル)プロピオニルアミノ}プロピオニル]バッカチン III (化合物 64)

実施例 62 の化合物 (35 mg, 0.031 mmol) をエタノール (3.5 ml) に溶解し、

0 °Cで攪拌しながらこれに0.1 N塩酸 (3.5 ml) を加え4 日間攪拌した。実施例53と同様に後処理、精製して無色固体の標記化合物 (24 mg, 77 %) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 60 °C) δ: 1.07(3H, s, C-16 or C-17),

1.09(3H, s, C-16 or C-17), 1.20-3.35(m), 1.53(3H, s, C-19),

1.84(3H, d, J=1Hz, C-18), 2.12(3H, s, C-10:OCOCH₃),

2.27(3H, s, C-4:OCOCH₃), 3.67(1H, d, J=7Hz, C-3),

4.01(1H, d, J=8Hz, C-20a), 4.07(1H, d, J=8Hz, C-20b),

4.14(1H, m, C-7), 4.49(1H, dd, J=5, 6Hz, C-2'),

4.57(1H, s, C-1:OH), 4.69(1H, d, 7Hz, C-7:OH),

4.90(1H, dd, J=2, 10Hz, C-5), 5.32(1H, dd, J=5, 9Hz, C-3'),

5.47(1H, d, J=7Hz, C-2), 5.71(1H, br-d, J=6Hz, C-2:OH),

5.98(1H, br-t, J=9Hz, C-13), 6.32(1H, s, C-10),

7.18-7.40(5H, m, C-3'-Ph), 7.52-7.72(3H, m, C-2-Bz(m, p)),

8.01(2H, dd, J=2, 8Hz, C-2-Bz(o)), 8.29(1H, d, J=9Hz, CONH).

SI-MS m/z : 1000 [M+H]⁺

実施例64

13-0-[2-ヒドロキシ-3-フェニル-3-{4-(4-ピペリジノピペリジノカルボニル)ブチリルアミノ}プロピオニル]-10-デアセチルバッカチンIII (化合物 65)

13-0-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル)-7, 10-ビス-0-(2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)-10-デアセチルバッカチンIII (106 mg, 0.10 mmol) と4-(4-ピペリジノピペリジノカルボニル)酪酸 (34 mg, 0.12 mmol) をトルエン (10 ml) に溶解し、DCC (25 mg, 0.12 mmol) を加え室温で60時間攪拌した。反応混合物中の沈澱物を濾去し、濾液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法 (クロロホルム-メタノール混液[19:1]) により精製し、溶出するTLC単一スポット画分

を合わせて減圧下濃縮乾固し無色結晶 (32 mg, 24 %) を得た。

続いて、この結晶 (30 mg, 0.022 mmol) を酢酸-メタノール(1:1)混液 (2ml) に溶解し、亜鉛粉末 (35 mg) を加え、90°Cで8 時間攪拌した。反応混合物中の沈澱物を濾去し、濾液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液と飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法 (クロロホルム-メタノール混液[19:1]) により精製し、溶出するTLC単一スポット画分を合わせて減圧下濃縮乾固し無色結晶の標記化合物 (4 mg, 18%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDC ℓ_3) δ : 1.12(3H, s), 1.25(3H, s), 1.26-1.50(2H, m),
 1.74(3H, s, C19-Me), 1.84(3H, s, C18-Me), 1.62-1.98(7H, m),
 2.51(3H, s, C4-OAc), 2.55(3H, s), 2.52-2.65(8H, m),
 2.80-2.95(2H, m), 3.64-3.76(3H, m), 3.91(1H, d, J=8Hz, C3-H),
 4.37(1H, d, J=9Hz, C20-H), 4.47(1H, d, J= 9Hz, C20-H),
 4.66(1H, m), 4.78(1H, dd, J=8, 11Hz, C7-H), 4.91(1H, m, C5-H),
 5.44(1H, s, C10-H), 5.64(1H, m, C3'-H), 5.76(1H, m, C2-H),
 6.35(1H, m, C13-H), 7.00(1H, m), 7.24-7.58(8H, m, ArH),
 8.19(2H, m, ArH)
 SI-MS m/z : 972 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例65

13-0-[2-ヒドロキシ-3-フェニル-3- {(4-ピペリジノピペリジノカルボニルアミノ)アセチルアミノ} プロピオニル]-10-デアセチルバッカチンIII (化合物66)

13-0-(2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル)-7, 10-ビス-0-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)-10-デアセチルバッカチンIII (107 mg, 0.10 mmol)、(4-ピペリジノピペリジノカルボニルアミノ)酢酸 (30 mg, 0.11 mmol) 及びDCC (23 mg, 0.11 mmol) を塩化メチレンに溶かし、室温で一晩さらに45°Cで3 時間攪拌した。

反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した後、残留物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法（クロロホルム-メタノール混液[9:1→7:3]）により精製し、精製物（96 mg）を得た。この精製物にメタノール（1 ml）、酢酸（1 ml）を加え溶解させ亜鉛粉末（65 mg）を加え60°Cで36時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法（クロロホルム-メタノール混液[7:3]）により粗精製した。さらに逆相の高速液体カラムクロマトグラフ法（溶出液：アセトニトリル-水-トリフルオロ酢酸混液[200:100:0.3]）により精製した。目的化合物を含む画分を集め、クロロホルム及び7 %炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に乾固して標記化合物（1 mg, 1 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.06(3H, s), 1.36(3H, s), 1.70(3H, s),

1.81(3H, s), 2.34(3H, s), 1.00-2.58(16H, m), 2.60-3.00(4H, m),

3.44-4.21(9H, m), 4.62(1H, d, $J=2\text{Hz}$, C2'-H),

4.85(1H, d, $J=9\text{Hz}$, C5-H), 5.12(1H, s, C10-H),

5.51(1H, d, $J=9\text{Hz}$, C3'-H), 5.61(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C2-H),

6.23(1H, t, $J=9\text{Hz}$, C13-H), 6.93(1H, s), 7.30(5H, m),

7.44(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.51(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 8.08(2H, d, $J=7\text{Hz}$).

SI-MS m/z : 959 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例66

13-0-[2-ヒドロキシ-3-フェニル-3-{4-(4-ピペリジノピペリジノカルボニルオキシ)ベンゾイルアミノ}プロピオニル]-7, 10-ビス-0-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)-10-デアセチルバッカチンIII (化合物67)

4-(4-ピペリジノピペリジノカルボニルオキシ)安息香酸 (37 mg, 0.11 mmol)

をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、トリエチルアミン (11 mg, 0.11 mmol) とクロルギ酸エチル (12 mg, 0.11 mmol) を加え、-15 °Cで15分間撹拌した。続いて、13-0-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル)-7, 10-ビス-0-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)-10-デアセチルバッカチンIII (106 mg, 0.10 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶かした溶液をゆっくり加え、さらに1 時間撹拌した後、室温で14 時間反応させた。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法 (クロロホルム-メタノール混液 [19:1]) により精製し、溶出する TLC単一スポット画分を合わせて減圧下濃縮乾固し、無色油状の標記化合物 (24 mg, 18%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.18(3H, s, C-16 or C17-Me),

1.22(3H, s, C-16 or C17-Me), 1.45-1.66(8H, m),

1.86(3H, s, C19-Me), 1.85-1.97(3H, m), 1.90(3H, s, C18-Me),

2.07(1H, m), 2.31(2H, m), 2.40(3H, s, C4-OAc), 2.50-2.65(6H, m),

2.81(1H, m), 2.95(1H, m), 3.64(1H, s), 3.89(1H, d, J=7Hz, C3-H),

4.20(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.32(1H, d, J= 9Hz, C20-H),

4.18-4.33(2H, m), 4.60(1H, d, J=12Hz, Troc), 4.77(2H, s, Troc),

4.79(1H, d, J=2Hz, C2'-H), 4.91(1H, d, J=12Hz, Troc),

4.95(1H, d, J=8Hz, C5-H), 5.53(1H, dd, J=8, 11Hz, C7-H),

5.69(1H, d, J=11Hz, C2-H), 5.78(1H, d, J=9Hz, C3'-H),

6.20(1H, t, C13-H), 6.21(1H, s, C10-H), 7.09(2H, d, J=9Hz, ArH),

7.20(1H, m), 7.34-7.62(8H, m, ArH), 7.75(2H, d, J=9Hz, ArH),

8.12(2H, d, J=7Hz, ArH).

実施例67

13-0-[2-ヒドロキシ-3-フェニル-3- {4-(4-ピペリジノピペリジノカルボニル

オキシ)ベンゾイルアミノ}プロピオニル]-10-デアセチルバッカチンIII (化合物68)

実施例66の化合物 (20 mg, 0.014 mmol) を酢酸-メタノール(1:1)混液(2ml)に溶解し、亜鉛粉末 (13 mg) を加え、90°Cで8 時間撹拌した。反応混合物中の沈澱物を濾去し、濾液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液と飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム-メタノール混液[19:1])により精製し、溶出するTLC単一スポット画分を合わせて減圧下濃縮乾固し無色結晶の標記化合物 (6 mg, 40%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.07(3H, s, C-16 or C17-Me),

1.16(3H, s, C-16 or C17-Me), 1.20-1.26(1H, m),

1.73(6H, s, C18-Me and C19-Me), 1.52-1.90(11H, m),

2.03-2.31(4H, m), 2.39(3H, s, C4-OAc), 2.52(1H, m),

2.77(1H, m), 2.90(1H, m), 3.62(1H, s), 3.85(1H, d, J=7Hz, C3-H),

4.20(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.28(1H, d, J=9Hz, C20-H), 4.40(1H, m),

4.75(1H, s, C2'-H), 4.91(1H, d, J=10Hz, C5-H),

5.15(1H, s, C10-H), 5.63(1H, d, J=7Hz, C2-H),

5.78(1H, d, J=9Hz, C3'-H), 6.17(1H, t, C13-H),

7.08(2H, d, J=9Hz, ArH), 7.24-7.59(8H, m, ArH),

7.84(2H, d, J=8Hz, ArH), 8.10(2H, d, J=8Hz, ArH).

SI-MS m/z : 1022 [M+H]⁺

実施例68

13-O-[3-(4-ベンジルオキシカルボニルピペラジノカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-7-O-トリエチルシリルバッカチンIII (化合物69)

4-ベンジルオキシカルボニルピペラジノカルボニルクロリド (33 mg, 0.12

mmol) を用い、実施例52と同様に反応、後処理して黄色固体の標記化合物 (27 mg, 25%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.50-0.64(6H, m, $\text{Si-CH}_2 \times 3$),
 0.91(9H, t, $J=8\text{Hz}$, $\text{Si-CH}_2\text{CH}_3 \times 3$), 1.19(3H, s, C-16 or C-17),
 1.23(3H, s, C-16 or C-17), 1.68-1.78(1H, br), 1.69(3H, s, C-19),
 1.83-1.97(1H, m, C-6a), 1.89(3H, d, $J=1\text{Hz}$, C-18),
 2.14-2.32(2H, m, C-14), 2.18(3H, s, C-10:OCOCH₃),
 2.35(3H, s, C-4:OCOCH₃), 2.45-2.57(1H, m, C-6b),
 3.20-3.58(8H, m, piperazine), 3.78(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C-3),
 4.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C-20a), 4.29(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C-20b),
 4.43(1H, dd, $J=7, 11\text{Hz}$, C-7), 4.68(1H, d, $J=3\text{Hz}$, C-2'),
 4.91(1H, dd, $J=2, 9\text{Hz}$, C-5), 5.12(2H, s, $-\text{CH}_2\text{Ph}$),
 5.40(1H, d, $J=9\text{Hz}$, CONH), 5.47(1H, dd, $J=3, 9\text{Hz}$, C-3'),
 5.67(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C-2), 6.16(1H, m, C-13),
 6.42(1H, s, C-10),
 7.27-7.64(13H, m, C-3'-Ph, C-2-Bz(m, p) and $-\text{CH}_2\text{Ph}$),
 8.10(2H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$, C-2-Bz(o)).

実施例69

13-O-[2-ヒドロキシ-3-フェニル-3-(ピペラジノカルボニルアミノ)プロピオニル]バッカチンIII (化合物70)

実施例68の化合物 (41 mg, 0.037 mmol) をメタノール (10 ml) に溶解し、10 %パラジウム炭素 (10 mg) を加え水素ガス雰囲気下室温で5.5 時間激しく攪拌した。触媒を濾去し、減圧下に乾固して無色固体 (38 mg) を得た。得られた無色固体をエタノール (3.8 ml) に溶解し、0 °Cで攪拌しながらこれに0.1 N塩酸 (3.8 ml) を加え3 日間攪拌した。実施例53と同様に後処理、精製して無色固体の標記化合物 (21 mg, 68 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13(3H, s, C-16 or C-17),
 1.25(3H, s, C-16 or C-17), 1.67(3H, s, C-19),
 1.80-1.92(1H, m, C-6a), 1.79(3H, s, C-18), 2.10-2.30(2H, m, C-14),
 2.23(3H, s, C-10:OCOCH₃), 2.36(3H, s, C-4:OCOCH₃),
 2.47-2.58(1H, m, C-6b), 2.79(4H, br-s, piperazine),
 2.80-5.60(1H, br), 3.34(4H, m, piperazine),
 3.77(1H, d, J=7Hz, C-3), 4.16(1H, d, J=8Hz, C-20a),
 4.27(1H, d, J=8Hz, C-20b), 4.39(1H, dd, J=7, 11Hz, C-7),
 4.67(1H, d, J=3Hz, C-2'), 4.93(1H, dd, J=1, 9Hz, C-5),
 5.43(1H, dd, J=3, 8Hz, C-3'), 5.49(1H, br),
 5.65(1H, d, J=7Hz, C-2), 6.20(1H, br-t, J=9Hz, C-13),
 6.27(1H, s, C-10), 7.25-7.65(8H, m, C-3'-Ph and C-2-Bz(m, p)),
 8.10(2H, dd, J=1, 8Hz, C-2-Bz(o)).

SI-MS m/z : 862 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例70

13-0-[2-ヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジノカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオニル]-7-0-トリエチルシリルバッカチンIII (化合物71)

4-メチルピペラジノカルボニルクロリド (19 mg, 0.12 mmol) を用い、実施例52と同様に反応、後処理して淡黄色固体の標記化合物 (16 mg, 17 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.50-0.64(6H, m, Si-CH₂×3),
 0.92(9H, t, J=8Hz, Si-CH₂CH₃×3), 1.20(3H, s, C-16 or C-17),
 1.23(3H, s, C-16 or C-17), 1.69(3H, s, C-19), 1.78(1H, br-s),
 1.83-1.94(1H, m, C-6a), 1.91(3H, d, J=1Hz, C-18),
 2.13-2.40(6H, br-m, C-14, pip-CH₂×2), 2.18(3H, s, C-10:OCOCH₃),
 2.27(3H, s, N-CH₃), 2.36(3H, s, C-4:OCOCH₃),
 2.45-2.57(1H, m, C-6b), 3.25-3.50(4H, br-m, pip-CH₂×2),

3.79(1H, d, J=7Hz, C-3), 4.16(1H, d, J=8Hz, C-20a),
 4.28(1H, d, J=8Hz, C-20b), 4.44(1H, dd, J=7, 11Hz, C-7),
 4.67(1H, d, J=3Hz, C-2'), 4.91(1H, dd, J=2, 9Hz, C-5),
 5.39(1H, d, J=9Hz, CONH), 5.46(1H, dd, J=3, 9Hz, C-3'),
 5.67(1H, d, J=7Hz, C-2), 6.16(1H, br-t, J=9Hz, C-13),
 6.42(1H, s, C-10), 7.26-7.64(8H, m, C-3'-Ph and C-2-Bz(m, p)),
 8.10(2H, dd, J=2, 9Hz, C-2-Bz(o)).

実施例71

13-O-[2-ヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジノカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオニル]バッカチンIII (化合物 72)

実施例70の化合物 (16 mg, 0.016 mmol) をエタノール (1.6 ml) に溶解し、0 °Cで攪拌しながらこれに0.1 N塩酸 (1.6 ml) を加え4日間攪拌した。実施例53と同様に後処理、精製して無色固体の標記化合物 (11 mg, 78 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14(3H, s, C-16 or C-17),

1.26(3H, s, C-16 or C-17), 1.67(3H, s, C-19), 1.79(3H, s, C-18),
 1.80-1.92(1H, m, C-6a), 2.13-2.43(6H, m, C-14, pip-CH₂ × 2),
 2.24(3H, s, C-10:OCOCH₃), 2.28(3H, s, N-CH₃),
 2.37(3H, s, C-4:OCOCH₃), 2.48-2.59(1H, m, C-6b),
 3.26-3.50(4H, m, pip-CH₂ × 2), 3.77(1H, d, J=7Hz, C-3),
 4.16(1H, d, J=8Hz, C-20a), 4.28(1H, d, J=8Hz, C-20b),
 4.40(1H, dd, J=7, 11Hz, C-7), 4.67(1H, d, J=3Hz, C-2'),
 4.93(1H, dd, J=2, 10Hz, C-5), 5.39(1H, J=8Hz, CONH),
 5.44(1H, dd, J=3, 8Hz, C-3'), 5.65(1H, d, J=7Hz, C-2),
 6.20(1H, br-t, J=9Hz, C-13), 6.27(1H, s, C-10),
 7.25-7.70(8H, m, C-3'-Ph and C-2-Bz(m, p)),
 8.10(2H, dd, J=2, 9Hz, C-2-Bz(o)).

SI-MS m/z : 876 $[M+H]^+$

実施例72

13-0-[3-(4-エチルピペラジノカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-7-0-トリエチルシリルバッカチンIII (化合物73)

4-エチルピペラジノカルボニルクロリド (19 mg, 0.11 mmol) を用い、実施例52と同様に反応、後処理して無色固体の標記化合物 (15 mg, 16 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.50-0.64(6H, m, $\text{Si-CH}_2 \times 3$),

0.92(9H, t, $J=8\text{Hz}$, $\text{Si-CH}_2\text{CH}_3 \times 3$), 1.07(3H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$),

1.20(3H, s, C-16 or C-17), 1.23(3H, s, C-16 or C-17),

1.69(3H, s, C-19), 1.76(1H, s, C-1:OH), 1.83-1.94(1H, m, C-6a),

1.91(3H, d, $J=1\text{Hz}$, C-18),

2.16-2.58(9H, m, C-14, $\text{pip-CH}_2 \times 2$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$ and C-6b),

2.18(3H, s, C-10:OCOCH₃), 2.37(3H, s, C-4:OCOCH₃),

3.25-3.50(4H, m, $\text{pip-CH}_2 \times 2$), 3.79(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C-3),

4.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C-20a), 4.28(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C-20b),

4.44(1H, dd, $J=7, 11\text{Hz}$, C-7), 4.68(1H, d, $J=3\text{Hz}$, C-2'),

4.91(1H, dd, $J=2, 10\text{Hz}$, C-5), 5.41(1H, br-d, $J=9\text{Hz}$, CONH),

5.46(1H, dd, $J=3, 9\text{Hz}$, C-3'), 5.67(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C-2),

6.17(1H, br-t, $J=9\text{Hz}$, C-13), 6.42(1H, s, C-10),

7.27-7.64(8H, m, C-3'-Ph and C-2-Bz(m, p)),

8.10(2H, dd, $J=2, 9\text{Hz}$, C-2-Bz(o)).

実施例73

13-0-[3-(4-エチルピペラジノカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]バッカチンIII (化合物74)

実施例72の化合物 (15 mg, 0.019 mmol) をエタノール (2 ml) に溶解し、0 °Cで攪拌しながらこれに0.1 N塩酸 (2 ml) を加え4日間攪拌した。実施例53と

同様に後処理し、無色固体の標記化合物 (11 mg, 85 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07(3H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$),

1.14(3H, s, C-16 or C-17), 1.26(3H, s, C-16 or C-17),

1.67(3H, s, C-19), 1.79(3H, d, $J=1\text{Hz}$, C-18),

1.81-1.92(1H, m, C-6a),

2.13-2.60(9H, m, C-14, $\text{pip-CH}_2 \times 2$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$ and C-6b),

2.25(3H, s, C-10:OCOCH₃), 2.38(3H, s, C-4:OCOCH₃),

3.30-3.50(4H, m, $\text{pip-CH}_2 \times 2$), 3.78(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C-3),

4.17(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C-20a), 4.29(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C-20b),

4.40(1H, dd, $J=7, 11\text{Hz}$, C-7), 4.67(1H, d, $J=3\text{Hz}$, C-2'),

4.94(1H, dd, $J=2, 10\text{Hz}$, C-5), 5.37(1H, br-d, $J=8\text{Hz}$, CONH),

5.44(1H, dd, $J=3, 8\text{Hz}$, C-3'), 5.66(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C-2),

6.21(1H, br-t, $J=9\text{Hz}$, C-13), 6.27(1H, s, C-10),

7.27-7.43(5H, m, C-3'-Ph), 7.47-7.65(3H, m, C-2-Bz(m, p)),

8.11(2H, dd, $J=2, 9\text{Hz}$, C-2-Bz(o)).

SI-MS m/z : 890 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例74

13-0-[2-ヒドロキシ-3-(4-(イソプロピルアミノカルボニルメチル)ピペラジノカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオニル]-7, 10-ビス-0-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)-10-デアセチルバッカチンIII (化合物75)

13-0-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル)-7, 10-ビス-0-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)-10-デアセチルバッカチンIII (106 mg, 0.10 mmol) と4-(イソプロピルアミノカルボニルメチル)ピペラジノカルボニルクロリド (27 mg, 0.11 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (11 mg, 0.11 mmol) を加え室温で15時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法 (クロロホルム-メタ

ノール混液[29:1])により精製し、溶出するTLC単一スポット画分を合わせて減圧下濃縮乾固し、無色結晶の標記化合物(48 mg, 20 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12(3H, s, isopropyl-Me),
 1.14(3H, s, isopropyl-Me), 1.19(3H, s, C-16 or C17-Me),
 1.26(3H, s, C-16 or C17-Me), 1.85(3H, s, C19-Me),
 1.89(3H, s, C18-Me), 2.01-2.03(1H, m), 2.27(2H, m),
 2.39(3H, s, C4-OAc), 2.39-2.45(4H, m, Piperazine-H),
 2.61(1H, m, C6-H), 2.93(2H, s, CH_2),
 3.35-3.39(4H, m, Piperazine-H), 3.89(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C3-H),
 4.06(1H, m, isopropyl-CH), 4.17(1H, d, $J=9\text{Hz}$, C20-H),
 4.31(1H, d, $J=9\text{Hz}$, C20-H), 4.61(1H, d, $J=12\text{Hz}$, Troc),
 4.69(1H, d, $J=3\text{Hz}$, C2'-H), 4.78(2H, s, Troc),
 4.90(1H, d, $J=12\text{Hz}$, Troc), 4.94(1H, d, $J=8\text{Hz}$, C5-H),
 5.47(1H, m, C7-H), 5.53(1H, m, C3'-H), 5.68(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C2-H),
 6.20(1H, t, $J=8\text{Hz}$, C13-H), 6.22(1H, s), 6.77 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, NH),
 7.31-7.66(5H, m, ArH), 7.45-7.53(2H, m, ArH),
 7.48-7.68(1H, m, ArH), 8.08-8.10(2H, m, ArH).

実施例75

13-O-[2-ヒドロキシ-3-{4-(イソプロピルアミノカルボニルメチル)ピペラジノカルボニルアミノ}-3-フェニルプロピオニル]-10-デアセチルバッカチンIII
 (化合物76)

実施例74の化合物(48 mg, 0.038 mmol)を酢酸-メタノール(1:1)混液(2ml)に溶解し、亜鉛粉末(50 mg)を加え、60°Cで2.5時間攪拌した。反応混合物中の沈澱物を濾去し、濾液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液と飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ

法（クロロホルム-メタノール混液[19:1]）により精製し、溶出するTLC単一スポット画分を合わせて減圧下濃縮乾固し、無色結晶の標記化合物（20 mg, 60 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDC ℓ_3) δ : 1.11(3H, s, C-16 or C17-Me),

1.12(3H, s, isopropyl-Me), 1.14(3H, s, isopropyl-Me),

1.22(3H, s, C-16 or C17-Me), 1.73(3H, s, C19-Me),

1.79(3H, s, C18-Me), 1.82-1.90(2H, m), 2.03(1H, s),

2.19-2.26(2H, m), 2.36(3H, s, C4-OAc),

2.39-2.45(4H, m, Piperazine-H), 2.52(1H, m, C6-H),

2.94(2H, s, isopropyl-CH₂), 3.35-3.43(4H, m, Piperazine-H),

3.85(1H, d, J=7Hz, C3-H), 4.06(1H, m, CH),

4.17(1H, d, J=8Hz, C20-H), 4.22(1H, br),

4.29(1H, d, J= 8Hz, C20-H), 4.34(1H, br),

4.67(1H, d, J=3Hz, C2'-H), 4.92(1H, d, J=8Hz, C5-H),

5.21(1H, s, C10-H), 5.43(1H, dd, J=3, 8Hz, C3'-H),

5.64(1H, d, J=7Hz, C2-H), 5.66(1H, s), 6.18(1H, t, J=8Hz, C13-H),

6.79 (1H, d, J=9Hz, NH), 7.24-7.60(8H, m, ArH),

8.09(2H, d, J=7Hz, ArH).

SI-MS m/z : 919 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例76

13-0-[2-ヒドロキシ-3- {3-(4-イソプロピルアミノカルボニルメチルピペラジノカルボニル)プロピオニルアミノ} -3-フェニルプロピオニル]-7-0-トリエチルシリルバッカチンIII（化合物77）

3-(4-イソプロピルアミノカルボニルメチルピペラジノカルボニル)プロピオン酸（33 mg, 0.12 mmol）を用い、実施例62と同様に反応、後処理し、無色固体の標記化合物（25 mg, 23 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.49-0.65(6H, m, $\text{Si-CH}_2 \times 3$),
 0.92(9H, t, $J=8\text{Hz}$, $\text{Si-CH}_2\text{CH}_3 \times 3$), 1.17(6H, d, $J=6\text{Hz}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$),
 1.23(3H, s, C-16 or C-17), 1.24(3H, s, C-16 or C-17),
 1.70(3H, s, C-19), 1.82-1.95(1H, m), 2.00(3H, s, C-18),
 2.13-2.74(10H, m), 2.19(3H, s, C-10:OCOCH₃),
 2.39(3H, s, C-4:OCOCH₃), 2.80-3.14(3H, m),
 2.86(2H, s, $-\text{COCH}_2\text{N=}$), 3.20-3.30(1H, br-m), 3.44-3.56(1H, br-m),
 3.80(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C-3), 4.01-4.15(1H, m, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$),
 4.22(2H, s, C-20), 4.46(1H, dd, $J=7, 11\text{Hz}$, C-7),
 4.67(1H, br-s, C-2'), 4.91(1H, dd, $J=1, 9\text{Hz}$, C-5),
 5.61(1H, dd, $J=2, 9\text{Hz}$, C-3'), 5.68(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C-2),
 6.29(1H, br-t, $J=9\text{Hz}$, C-13), 6.42(1H, s, C-10),
 6.71(1H, br-d, $J=9\text{Hz}$), 6.89(1H, br-d, $J=9\text{Hz}$),
 7.27-7.63(8H, m, C-3'-Ph and C-2-Bz(m, p)),
 8.13(2H, dd, $J=1, 9\text{Hz}$, C-2-Bz(o)).

実施例77

13-0-[2-ヒドロキシ-3-{3-(4-イソプロピルアミノカルボニルメチルピペラジノカルボニル)プロピオニルアミノ}-3-フェニルプロピオニル]バッカチンIII (化合物78)

実施例66の化合物 (25 mg, 0.022 mmol) をエタノール (2.5 ml) に溶解し、0 °Cで攪拌しながらこれに0.1 N塩酸 (2.5 ml) を加え4日間攪拌した。実施例53と同様に後処理、精製して無色固体の標記化合物 (20 mg, 90 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16(3H, s, C-16 or C-17),
 1.17(6H, d, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.30(3H, s, C-16 or C-17),
 1.69(3H, s, C-19), 1.82-1.94(1H, m), 1.88(3H, d, $J=1\text{Hz}$, C-18),
 2.19-2.74(11H, m), 2.24(3H, s, C-10:OCOCH₃),

2.40(3H, s, C-4:OCOCH₃), 2.87(2H, s, -COCH₂N=),
 2.91-3.29(4H, m), 3.40-3.51(1H, br-m), 3.73-3.96(1H, br),
 3.79(1H, d, J=7Hz, C-3), 4.00-4.15(1H, m, -CH(CH₃)₂),
 4.21(1H, d, J=9Hz, C-20a), 4.25(1H, d, J=9Hz, C-20b),
 4.40(1H, br-t, J=8Hz, C-7), 4.67(1H, d, J=2Hz, C-2'),
 4.92(1H, dd, J=2, 10Hz, C-5), 5.61(1H, dd, J=2, 9Hz, C-3'),
 5.67(1H, d, J=7Hz, C-2), 6.29(1H, s, C-10),
 6.34(1H, br-t, J=9Hz, C-13), 6.70(1H, br-d, J=8Hz),
 6.84(1H, d, J=9Hz), 7.29-7.43(5H, m, C-3'-Ph),
 7.48-7.63(3H, m, C-2-Bz(m, p)), 8.13(2H, dd, J=2, 9Hz, C-2-Bz(o)).
 SI-MS m/z : 1017 [M+H]⁺

実施例78

13-0-[2-ヒドロキシ-3- {(4-イソプロピルアミノカルボニルメチルピペラジノカルボニルオキシ)アセチルアミノ} -3-フェニルプロピオニル]-7-0-トリエチルシリルバッカチン[II (化合物79)

(4-イソプロピルアミノカルボニルメチルピペラジノカルボニルオキシ)酢酸
 (33 mg, 0.12 mmol) を用い、実施例62と同様に反応、後処理し、無色固体の標記化合物 (39 mg, 35 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.42-0.59(6H, m, Si-CH₂×3),
 0.85(9H, t, J=8Hz, Si-CH₂CH₃×3), 1.07(3H, d, J=6Hz, -CH(CH₃)₂),
 1.08(3H, d, J=6Hz, -CH(CH₃)₂), 1.15(3H, s, C-16 or C-17),
 1.17(3H, s, C-16 or C-17), 1.63(3H, s, C-19), 1.77-1.98(1H, m),
 1.84(3H, s, C-18), 2.08-2.50(8H, m), 2.11(3H, s, C-10:OCOCH₃),
 2.32(3H, s, C-4:OCOCH₃), 2.83(2H, s, -COCH₂N=),
 2.97-3.58(4H, br-m), 3.71(1H, d, J=7Hz, C-3),
 3.92-4.05(1H, m, -CH(CH₃)₂), 4.15(1H, d, J=7Hz, C-20a),

4.18(1H, d, J=7Hz, C-20b), 4.36(1H, dd, J=7, 11Hz, C-7),
 4.43(1H, d, J=15Hz, -COOCH(H)CONH-),
 4.56(1H, d, J=15Hz, -COOCH(H)CONH-), 4.66(1H, d, J=2Hz, C-2'),
 4.83(1H, d, J=8Hz, C-5), 5.57(1H, dd, J=2, 9Hz, C-3'),
 5.61(1H, d, J=7Hz, C-2), 6.17(1H, br-t, J=9Hz, C-13),
 6.34(1H, s, C-10), 6.65(1H, br-d, J=7Hz), 6.88(1H, d, J=9Hz),
 7.20-7.59(8H, m, C-3'-Ph and C-2-Bz(m, p)),
 8.05(2H, d, J=7Hz, C-2-Bz(o)).

実施例79

13-0-[2-ヒドロキシ-3- {(4-イソプロピルアミノカルボニルメチルピペラジノ
 カルボニルオキシ)アセチルアミノ} -3-フェニルプロピオニル]バッカチンIII
 (化合物80)

実施例78の化合物 (39 mg, 0.034 mmol) をエタノール (3.9 ml) に溶解し、
 0 °Cで攪拌しながらこれに0.1 N塩酸 (3.9 ml) を加え4 日間攪拌した。実施例
 53と同様に後処理、精製して無色固体の標記化合物 (30 mg, 87 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15(3H, d, J=7Hz, -CH(CH₃)₂),

1.16(3H, d, J=7Hz, -CH(CH₃)₂), 1.17(3H, s, C-16 or C-17),
 1.28(3H, s, C-16 or C-17), 1.69(3H, s, C-19),
 1.88(3H, d, J=1Hz, C-18), 1.83-1.93(1H, m),
 2.24(3H, s, C-10:OCOCH₃), 2.25-2.44(6H, m),
 2.39(3H, s, C-4:OCOCH₃), 2.48-2.63(2H, m), 2.68(1H, s),
 2.90(2H, s, -COCH₂N=), 3.00-3.58(4H, m), 3.78(1H, d, J=7Hz, C-3),
 4.00-4.11(1H, m, -CH(CH₃)₂), 4.25(2H, s, C-20),
 4.39(1H, br-m, C-7), 4.49(1H, d, J=15Hz, -COOCH(H)CONH-),
 4.63(1H, d, J=15Hz, -COOCH(H)CONH-), 4.74(1H, d, J=2Hz, C-2'),
 4.92(1H, dd, J=2, 10Hz, C-5), 5.65(1H, dd, J=2, 10Hz, C-3'),

5.68(1H, d, J=7Hz, C-2), 6.28(1H, s, C-10),
 6.30(1H, br-t, J=8Hz, C-13), 6.71(1H, br-d, J=7Hz),
 6.91(1H, d, J=9Hz), 7.30-7.64(8H, m, C-3'-Ph and C-2-Bz(m, p)),
 8.13(2H, dd, J=2, 9Hz, C-2-Bz(o)).

SI-MS m/z : 1019 [M+H]⁺

化合物80の別途合成法

13-0-[3-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 2-ジメチル-4-フェニル-5-オキサゾリジンカルボニル]-7-0-トリエチルシリルバッカチンIII (0.07 g, 0.07 mmol) にギ酸 (3 ml) を加え室温で3 時間攪拌し、原料消失をTLCで確認後、反応混合物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。残留物を塩化メチレンに溶かし、[4-(イソプロピルアミノカルボニルメチル)ピペラジノカルボニルオキシ]酢酸 (32 mg, 0.11 mmol) とDCC (23 mg, 0.11 mmol) を加え、還流下20時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した後、クロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法 (クロロホルム-メタノール混液[97:3→19:1]) により粗精製した。さらに逆相の高速液体カラムクロマトグラフ法 (溶出液: アセトニトリル-水混液[1:1]) により精製し標記化合物 (5 mg, 7 %) を得た。

実施例80

13-0-[2-ヒドロキシ-3-フェニル-3-(N, N, N'-トリメチルエチレンジアミノカルボニルアミノ)プロピオニル]-7-0-トリエチルシリルバッカチンIII (化合物81)

実施例52と同様に反応、後処理して製造した13-0-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル)-7-0-トリエチルシリルバッカチンIII (57 mg, 0.07 mmol) を乾燥ピリジン (20 ml) に溶解し、これに N, N, N'-トリメチルエチレンジアミノカルボニルクロリド・塩酸塩 (20 mg, 0.10 mmol) 及びトリエチルアミン

(14 μ l, 0.1 mmol)を加え 50°Cで 2日間攪拌した。さらに、3度カルボニルクロリド及びトリエチルアミンを追加し、同様に反応した。析出物を濾去し、溶媒を減圧下に留去して残留物を ODSカラムクロマトグラフ法(溶出液: 10 mM リン酸二水素カリウム-アセトニトリル混液[1:2]、検出: 225 nm)により精製した。目的化合物を含む画分を集め、クロロホルム及び7 %炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に乾固して無色固体の標記化合物(8 mg, 12%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.50-0.65(6H, m, Si-CH₂×3),
 0.92(9H, t, J=8Hz, Si-CH₂CH₃×3), 1.20(3H, s, C-16 or C-17),
 1.26(3H, s, C-16 or C-17), 1.68(3H, s, C-19),
 1.82-1.92(1H, m, C-6a), 1.97(3H, s, C-18),
 2.18(3H, s, C-10:OCOCH₃), 2.22-2.38(2H, m, C-14),
 2.32(3H, s, C-4:OCOCH₃), 2.45-2.55(1H, m, C-6b),
 2.68(6H, br-s, N(CH₃)₂), 2.94-3.14(2H, br-m),
 3.02(3H, s, CONCH₃), 3.28-3.36(1H, br-m),
 3.80(1H, d, J=7Hz, C-3), 4.00-4.12(1H, br-m),
 4.15(1H, d, J=8Hz, C-20a), 4.27(1H, d, J=8Hz, C-20b),
 4.45(1H, dd, J=7, 10Hz, C-7), 4.67(1H, d, J=3Hz, C-2'),
 4.91(1H, dd, J=1, 10Hz, C-5), 5.40(1H, dd, J=3, 9Hz, C-3'),
 5.67(1H, d, J=7Hz, C-2), 5.98(1H, br, CONH),
 6.17(1H, br-t, J=9Hz, C-13), 6.43(1H, s, C-10),
 7.25-7.65(8H, m, C-3'-Ph and C-2-Bz(m. p)),
 8.12(2H, dd, J=1, 9Hz, C-2-Bz(o)).

実施例81

13-0-[2-ヒドロキシ-3-フェニル-3-(N, N, N'-トリメチルエチレンジアミノ)カルボニルアミノ]プロピオニル]バッカチンIII (化合物82)

実施例80の化合物 (8 mg, 0.008 mmol) をエタノール (0.8 ml) に溶解し、0 °Cで攪拌しながらこれに0.1 N塩酸 (0.8 ml) を加え4 日間攪拌した。実施例53と同様に後処理、精製して微黄色固体の標記化合物 (1 mg, 16%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.21(3H, s, C-16 or C-17),

1.23(3H, s, C-16 or C-17), 1.70(3H, s, C-19),

1.80-1.90(1H, m, C-6a), 1.97(3H, d, $J=1\text{Hz}$, C-18),

2.04-2.15(2H, m, C-14), 2.22(3H, s, C-10:OCOCH₃),

2.40(3H, s, C-4:OCOCH₃), 2.47-2.54(1H, m, C-6b),

3.01(3H, s, CONCH₃), 3.39(6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.69(2H, br-s),

3.88(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C-3), 4.05(1H, dd, $J=2, 6\text{Hz}$),

4.23(2H, s, C-20), 4.26(1H, dd, $J=2, 6\text{Hz}$),

4.37(1H, dd, $J=7, 11\text{Hz}$, C-7), 4.66(1H, d, $J=5\text{Hz}$, C-2'),

5.04(1H, dd, $J=2, 10\text{Hz}$, C-5), 5.34-5.42(2H, m, C-3' and CONH),

5.70(1H, d, $J=7\text{Hz}$, C-2), 6.21(1H, br-t, $J=9\text{Hz}$, C-13),

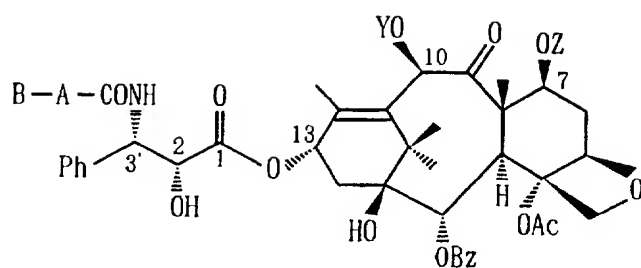
6.51 (1H, s, C-10), 7.27-7.80(8H, m, C-3'-Ph and C-2-Bz(m, p)),

8.15(2H, dd, $J=1, 9\text{Hz}$, C-2-Bz(o)).

SI-MS m/z : 878 $[\text{M}+\text{H}]^+$

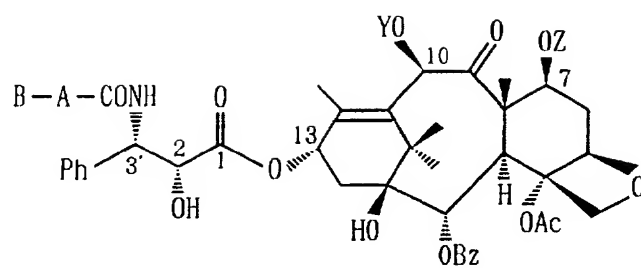
以上の実施例52～81で得た化合物53～82を次の表 8～表12に示す。

表 8



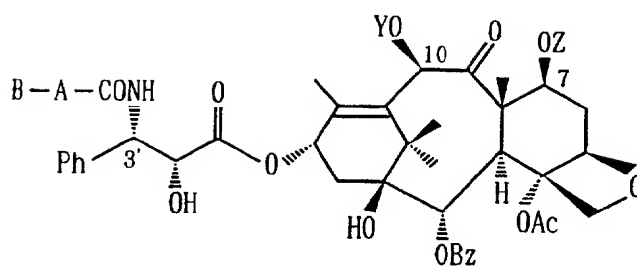
化合物番号	B-A-	Y	Z
53		Ac	TES
55		Ac	TES
57		Ac	TES
59		Ac	TES
61		Ac	TES
63		Ac	TES
67		Troc	Troc
69		Ac	TES

表 9



化合物番号	B-A-	Y	Z
71	$\text{H}_3\text{C}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N}-$	Ac	TES
73	$\text{H}_5\text{C}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N}-$	Ac	TES

表 1 0



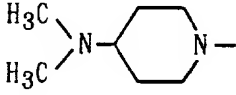
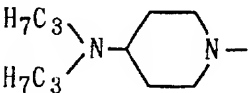
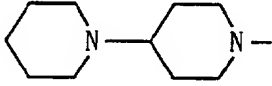
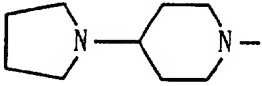
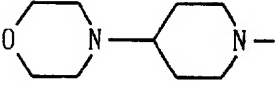
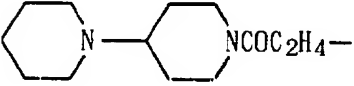
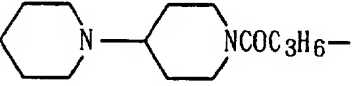
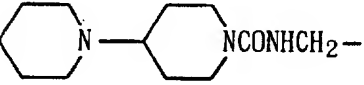
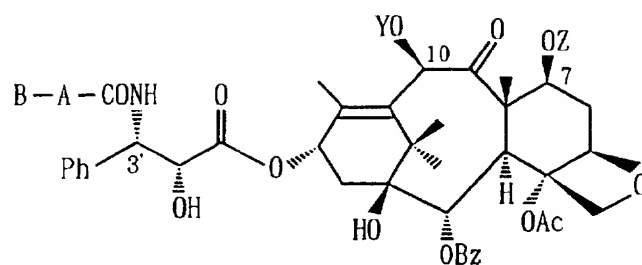
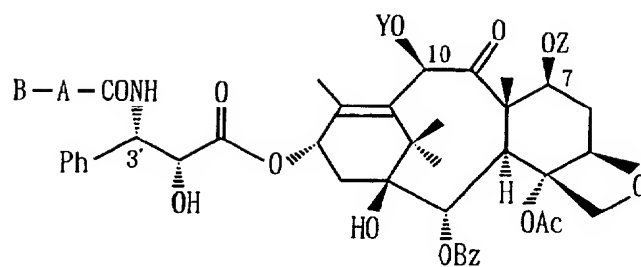
化合物番号	B-A-	Y	Z
54		Ac	H
56		Ac	H
58		Ac	H
60		Ac	H
62		Ac	H
64		Ac	H
65		H	H
66		H	H

表 1 1



化合物番号	B-A-	Y	Z
68		H	H
70		Ac	H
72		Ac	H
74		Ac	H
76		H	H
78		Ac	H
80		Ac	H
82		Ac	H

表 1 2



化合物番号	B-A-	Y	Z
85	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} \text{CHNHCOCH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N-}$	Troc	Troc
87	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} \text{CHNHCOCH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{NCOC}_2\text{H}_4\text{-}$	Ac	TES
89	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} \text{CHNHCOCH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{NCOOCH}_2\text{-}$	Ac	TES
91	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{CH}_3$	Ac	TES

タキサン誘導体(1)の水に対する溶解度

I) 検量線の作成:

化合物(3)及び(42)の 1.16 mg及び 0.65 mgを秤取し、アセトニトリル 2.0ml 及び1.30 mlを加えて溶解し、標準溶液とした。標準溶液の 20 μ lにつき、HPLC法(操作条件1)で試験を行った。標準溶液のクロマトグラフから得られる化合物(3)及び(42)のピーク面積を自動積分法で測定し、3回測定の平均値として得られた面積を 20 μ lあたりの化合物(3)及び(42)の量(11.6 μ g及び10.0 μ g)に対してプロットし、検量線を作成した。

化合物(3)の検量線: $Y=1.2 \times 10^{-4}X$ 、化合物(42)の検量線: $Y=1.19 \times 10^{-4}X$ [X: ピーク面積、Y: 化合物(3)及び(42)の量(μ g)]

[HPLC法操作条件1] カラム: Inertsil ODS-2 (5-250), 40 deg.

移動相: 0.01M KH_2PO_4 - CH_3CN (5:4) 流量: 1.0 ml/分. 検出: 紫外吸光光度計 (225 nm), 0.08AUFs

II) 化合物(3)及び(42)の溶解度試験:

化合物(3)及び(42)の 3.10 mg及び 2.70 mgを秤取し、各々精製水 2.0 mlに懸濁し、この懸濁液に 0.1 N 塩酸 35 μ l 及び 30 μ l (1.1 eq.)を加え超音波処理して均一な懸濁液とし室温で 2時間振とうした。混合物をメンブランフィルター (0.22 μ m)を用いてろ過し、ろ液を試料溶液とした。試料溶液の 5 μ lにつき、HPLC法(操作条件1)で試験を行った。3回測定の平均値として得られた面積から化合物(3)及び(42)の溶解度を求めた。

3回測定の平均値として得られた化合物(3)面積値(X): 52570

化合物(3)の溶解量(Y): 6.31 μ g/5 μ l (1.26 mg/ml)

3回測定の平均値として得られた化合物(42)面積値(X): 49558

化合物(3)の溶解量(Y): 5.90 μ g/5 μ l (1.18 mg/ml)

タキソールの水に対する溶解度測定:

I) 検量線の作成:

タキソールの 1.20 mgを量り、アセトニトリルを加えて溶解し正確に 20.0 mlとし、標準溶液とした。化合物(3)と同様に操作して、検量線を作成した。検量線： $Y=5.20 \times 10^{-5}X$ [X: ピーク面積、Y: タキソールの量(μg)]

II) タキソールの溶解度試験：

タキソールの 3.15 mgを量り、精製水 30.0 mlに懸濁し、超音波処理して均一な懸濁液とし室温で 2時間振とうした。化合物(3)と同様に操作して、溶解度を求めた（注入量 100 μl ）。

3回測定の平均値として得られた面積値(X)：677

タキソールの溶解量(Y)：0.04 $\mu\text{g}/100 \mu\text{l}$ (0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

表 1 3

化合物	溶解度 ($\mu\text{g} / \text{ml}$)
タキソール	0.4
化合物 3	1260
化合物 42	1180

試験例 2

タキサン誘導体 (1) の水に対する溶解度

1) 検量線の作成：化合物 (58) の 2.50 mgを量り、アセトニトリル 2.5 mlを加えて溶解し、標準溶液とした。標準溶液の 20 μl につき、HPLC法（操作条件1）で試験を行った。標準溶液のクロマトグラフから得られる化合物 (58) のピーク面積を自動積分法で測定し、3回測定の平均値として得られた面積を 20 μl あたりの化合物 (58) の量 (20 μg) に対してプロットし、検量線を作成した。

検量線： $Y=1.10 \times 10^{-4}X$ [X：ピーク面積、Y：化合物 (58) の量 (μg)]

HPLC法操作条件は試験例 1 と同様にした。

II) 化合物 (58) の溶解度試験：化合物 (58) の 4. 2 0 mg を量り、精製水 2. 0 ml に懸濁し、この懸濁液に 0. 1 N 塩酸 4 7 μ l (1. 0 6 eq.) を加え超音波処理して均一な懸濁液とし室温で 2 時間振とうした。混合物をメンブランフィルター (0. 2 2 μ m) を用いて濾過し、濾液を試料溶液とした。試料溶液の 5 μ l につき、HPLC 法 (上記の操作条件) で試験を行った。3 回測定 of 平均値として得られた面積から化合物 (58) の溶解度を求めた。

3 回測定 of 平均値として得られた面積値 (X) : 71999

化合物 (58) の溶解量 (Y) : 7. 95 μ g / 5 μ l (1. 59 mg / ml)

タキソールの水に対する溶解度は試験例 1 と同様に測定した。

表 1 4

化合物	溶解度 (μ g / ml)
タキソール	0. 4
化合物 5 8	1 5 9 0

試験例 3

タキサン誘導体 (1) の増殖阻害活性：

材料と方法

細胞

ヒト口腔癌由来の KB 細胞は、大日本製薬 (株) より購入し、当研究所にて凍結保存していたものを用いた。KB は 1 0 % ウシ胎児血清を含む Dulbecco's modified Eagle's medium (日水製薬) で、5 %、CO₂-air、3 7 °C の条件下で培養、維持した。

薬剤

各化合物は DMSO にて 1 0 mg / ml の濃度に溶解して用いた。

薬剤処理

(1) KB

対数増殖期にある細胞をDay-1に2000 cells/100 μ l/wellに96-ウェルマイクロタイタープレート (Falcon #3072) に10%ウシ胎児血清を含むフェーノールレッド不含培地 (Dulbecco's modified Eagle's medium (Sigma)) を用いて植え込み、一晚培養した。Day 0に0.03~10,000 ng/mlになるように、同培養液で希釈した各化合物を各ウェルに100 μ lずつ加え、3日間培養した。各薬剤濃度について3ウェルを用い、各プレートごとに培養液のみのブランク3ウェル、薬剤未処理コントロールとして8ウェルを設けた。

XTTアッセイ

XTT (Sigma) は使用時、1 mg/mlの濃度に血清を含まない各培養液に溶解し、これに5 mMの濃度にPBSに溶解したフェノジン メトサルフェート (Sigma) を1/200容加えた。これを各ウェルに50 μ lずつ加え、4時間培養後、ELISAを用いて450 nmでODを測定した。

50%増殖阻害濃度 (GI₅₀) の算出

GI₅₀は濃度-増殖阻害率 (GIR) カーブより内挿法により算出した。ただし、GIRは下記式により求めた。

$$GIR = 100 - \frac{OD_{Treated(Day3)} - OD_{Control(Day0)}}{OD_{Control(Day3)} - OD_{Control(Day0)}} \times 100$$

参考文献

Scudiero DA, et al (1988) Cancer Res. 48:p4827-4833.

制癌剤スクリーニング特別委員会報告 (1994) 癌と化学療法21:p1306-1307.

試験結果を次表に示す。

表 1 5

タキサン誘導体の増殖阻害活性

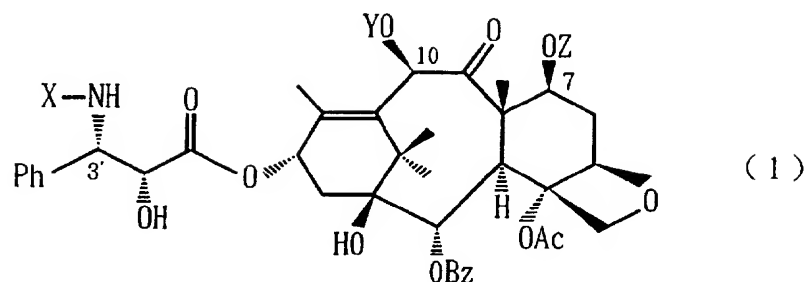
化合物番号	K B	
	G I ₅₀ (ng/ml)	活性比
6	0. 7 3	2. 7
9	0. 7 8	2. 6
39	0. 5 9	3. 4
42	0. 6 5	3. 1
45	0. 8 6	2. 3
タキソール	2. 0	1. 0

産業上の利用可能性

本発明のタキサン誘導体は、水に対する溶解性がタキソールの1000倍以上と非常に高いため、特殊な溶剤を用いることなく注射剤等の液剤とすることができ、また抗腫瘍活性にも優れる。

請 求 の 範 囲

1. 次の一般式 (1)

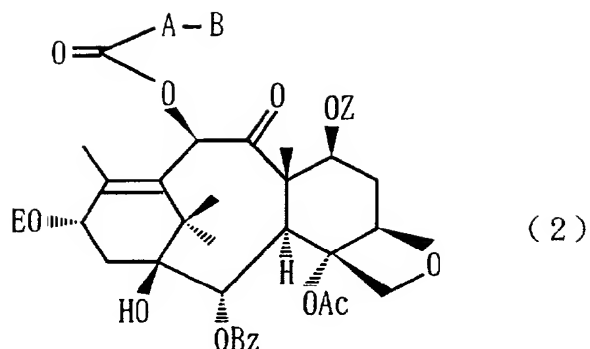


〔式中、X及びYは少なくとも一方が基 $-\text{CO}-\text{A}-\text{B}$ (ここでAは単結合、基 $-\text{R}-\text{CO}-$ 、基 $-\text{R}-\text{OCO}-$ または基 $-\text{R}-\text{NHCO}-$ (ここでRは低級アルキレン基又はフェニレン基を示す) を示し、Bは基 $-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{NR}^1$ (ここで、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基又はアラルキルオキシカルボニル基を示す)、基 $-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{R}^2$ (ここで R^2 は、アミノ基、モノ若しくはジ-アルキルアミノ基、ピペリジノ基、ピロリジノ基又はモルホリノ基を

示す) 又は基 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{R}^4-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ (ここで、 R^3 、 R^5 及び R^6 は水素原子又は低

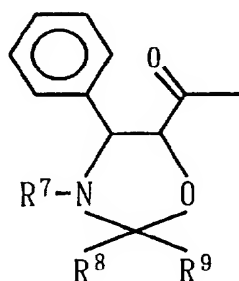
級アルキル基を示し、 R^4 は低級アルキレン基を示す) を示す) であり、他方が水素原子、低級アルカノイル基、ベンゾイル基、アルコキシカルボニル基又はトリハロゲノアルコキシカルボニル基であり；Zは水素原子、トリアルキルシリル基又はトリハロゲノアルコキシカルボニル基を示し；Acはアセチル基を、Bzはベンゾイル基を、Phはフェニル基を示す) で表されるタキサン誘導体又はその塩。

2. 次の一般式 (2)



〔式中、Aは単結合、基-R-CO-、基-R-OCO-又は基-R-NHCO-（ここでRは低級アルキレン基又はフェニレン基を示す）を示し、Bは、基-N --- NR¹（ここで、R¹は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基又はアラルキルオキシカルボニル基を示す）、基-N --- R²（ここでR²は、アミノ基、モノ若しくはジ-アルキルアミノ基、ピペリジノ基、ピロリジノ基又はモルホリノ基を示す）又は基-N --- R⁴-N $\begin{matrix} \text{R}^3 \\ | \\ \text{R}^5 \\ \text{R}^6 \end{matrix}$ （ここで、R³、R⁵及びR⁶は水素原子又は低級アルキル基を示し、R⁴は低級アルキレン基を示す）を示し；
Zは水素原子、トリアルキルシリル基又はトリハロゲノアルコキシカルボニル基を示し；

Eは水素原子又は基



(ここで、 R^7 は水素原子、アルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基を示し、 R^8 及び R^9 は水素原子、アルキル基、ハロゲノアルキル基又はアルコキシフェニル基を示すが、 R^8 及び R^9 の双方が水素原子の場合はなく、また R^8 及び R^9 のいずれか一方が、ハロゲノアルキル基又はアルコキシフェニル基である場合、他方は水素原子である)を示し、Acはアセチル基を、Bzはベンゾイル基を示す)

で表わされるタキサン誘導体又はその塩。

3. 請求項1記載のタキサン誘導体又はその塩を有効成分とする医薬。
4. 抗腫瘍剤である請求項3記載の医薬。
5. 請求項1記載のタキサン誘導体又はその塩及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。
6. 請求項1記載のタキサン誘導体又はその塩の医薬としての使用。
7. 医薬が、抗腫瘍剤である請求項6記載の使用。
8. 請求項1記載のタキサン誘導体又はその塩を投与することを特徴とする腫瘍の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02431

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1⁶ C07D305/14, 413/12, A61K31/335

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁶ C07D305/14, 413/12, A61K31/335

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 3-505725, A (United States of America), December 12, 1991 (12. 12. 91) & WO, 89/08453, A1 & US, 4942184, A & EP, 406274, A	1, 3-7
A	JP, 7-503477, A (Rhone Poulenc Rore SA.), April 13, 1995 (13. 04. 95) & WO, 93/16060, A1 & EP, 625148, A1	2

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

October 8, 1997 (08. 10. 97)

Date of mailing of the international search report

October 21, 1997 (21. 10. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02431

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 8 pertains to methods for treatment of the human or animal body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁹ C 07 D 3 0 5 / 1 4, 4 1 3 / 1 2, A 6 1 K 3 1 / 3 3 5

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁹ C 07 D 3 0 5 / 1 4, 4 1 3 / 1 2, A 6 1 K 3 1 / 3 3 5

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P、3-505725、A (アメリカ合衆国) 12. 12月. 1991 (12. 12. 91) & WO、89/08453、A1 & US、4942184、A & EP、406274、A	1、3-7
A	J P、7-503477、A (ローンブーラン・ロレ・ソシエテ・アノニム) 13. 4月. 1995 (13. 04. 95) & WO、93/16060、A1 & EP、625148、A1	2

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 10. 97

国際調査報告の発送日

21.10.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

後 藤 圭 次

印

4 C

7 3 2 9

電話番号 03-3581-1101 内線

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 1 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
人又は動物の身体の治療による処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。